

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

☒ Select All☒ Clear Selections☐ Print/Save Selected☐ Send Results☐ Display Selected

Format

Free

1. ☐ 1/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

013836464 **Image available**

WPI Acc No: 2001-320676/200134

XRAM Acc No: C01-098955

New aminoalkylsulfonamide derivative useful as an
anticoagulant or an agent for treating thrombus and embolus diseases

Patent Assignee: MOCHIDA PHARM CO LTD (MOCH)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 2001011071	A	20010116	JP 99180909	A	19990625	200134 B

Priority Applications (No Type Date): JP 99180909 A 19990625

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 2001011071	A	33	C07D-401/04	

Abstract (Basic): JP 2001011071 A

NOVELTY - An aminoalkylsulfonamide derivative (I) is new.

DETAILED DESCRIPTION - An aminoalkylsulfonamide derivative of
formula (I) or its salt is new.

A=(1) 5-6C cyclic hydrocarbon residue optionally substituted, (2)
5-6C heterocyclic group optionally substituted or (3) bicyclic or
tricyclic condensed ring optionally substituted;

B'=5-membered cyclic divalent group optionally substituted or
6-membered nonaromatic heterocyclic divalent group when A is (1) or (2)
and single bond when A is (3);

R1, R4=H or 1-6C alkyl;

R2 and R3=H, tetrazolyl or -CO-R5 or 1-6C alkyl optionally
substituted;

R5=e.g. H;

m=1 or 2;

n=0 or 1;

m + n=2 or 3; and

Q=hydrocarbon or heterocycle, both optionally substituted.

An INDEPENDENT CLAIM is also included for an FXa (blood clotting
factor 10) inhibitor containing (I) or its salt as the active
component.

ACTIVITY - Anticoagulant; thrombolytic.

MECHANISM OF ACTION - FXa (blood clotting factor 10) inhibitor.

USE - (I) is useful as an anti-blood coagulation agent or a
treating and preventive agent for the diseases caused by thrombus or
embolus.

pp: 33 DwgNo 0/5

Title Terms: NEW; DERIVATIVE; USEFUL; ANTICOAGULANT; AGENT; TREAT; THROMBUS
; EMBOLISM; DISEASE

Derwent Class: B05

International Patent Class (Main): C07D-401/04

International Patent Class (Additional): A61K-031/00; A61K-031/435;

A61K-031/44; A61K-031/445; A61K-031/505; A61K-031/535; A61K-031/54;

C07D-417/04; C07D-487/04; C07D-495/04; C07D-513/04; C07D-521/00

File Segment: CPI

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	<input type="checkbox"/> Display Selected	Format
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections	<input type="checkbox"/> Print/Save Selected	Free
<input type="checkbox"/> Send Results		

© 2004 Dialog, a Thomson business

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-11071

(P2001-11071A)

(43) 公開日 平成13年1月16日 (2001.1.16)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	特許出願公開番号
C 0 7 D 401/04		C 0 7 D 401/04	4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/00	6 0 7	A 6 1 K 31/00	6 0 7 A 4 C 0 6 3
31/435	6 0 5	31/435	6 0 5 4 C 0 7 1
31/44	6 1 3	31/44	6 1 3 4 C 0 7 2
31/445	6 1 5	31/445	6 1 5 4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-180909

(22) 出願日 平成11年6月25日 (1999.6.25)

(71) 出願人 000181147

持田製薬株式会社

東京都新宿区四谷1丁目7番地

(72) 発明者 西田 英光

東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬株式会社内

(72) 発明者 島田 裕康

東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬株式会社内

(74) 代理人 100080159

弁理士 渡辺 望稔 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミノアルキルスルホンアミド誘導体

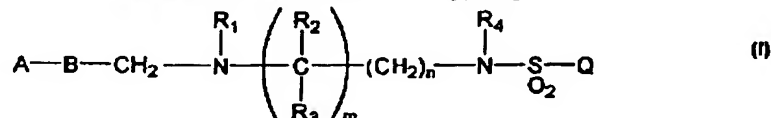
(57) 【要約】

【課題】 医薬、とりわけ活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用であり、強力な抗凝固作用を示す経口投与可能なアミノアルキルスルホンアミド誘導体またはその塩

を提供する。

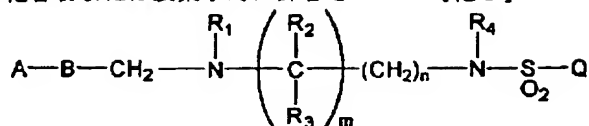
【解決手段】 式(1)の化合物または製薬学的に許容される塩。

【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項 1】式 (I) の化合物または製薬学的に許容さ



れる塩。

【化 1】

(I)

(式中、A は (1) 置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基、(2) 置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の 5～6 員の複素環基、または (3) 置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の 2 環性もしくは 3 環性の縮合環基であり、

B は、A が (1) または (2) のときは、置換されていてもよい 5 員の飽和もしくは不飽和の環状 2 価基、あるいは置換されていてもよい 6 員の非芳香族複素環の 2 価基を表し、また B は A が (3) のときは単結合を表し、 R_1 、 R_4 は水素原子もしくは C 1～6 アルキル基であり、

R_2 、 R_3 は同一または異なって、水素原子、テトラゾリル基であるか、

基-CO-R₅ (R₅ は水素原子もしくは置換基である) または置換されていてもよい C 1～6 アルキル基であり、

m は 1 または 2、n は 0 または 1 の整数であり、m と n との和は 2 または 3 であり、

Q は、置換されていてもよい炭化水素基もしくは置換されていてもよい複素環基である。)

【請求項 2】式 (I) の化合物または製薬学上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする F X a 阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬、とりわけ活性化血液凝固第 X 因子 (以下 F X a と記す) 阻害剤として有用であり、強力な抗凝固作用を示す経口投与可能なアミノアルキルスルホンアミド誘導体又はその塩に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、生活習慣の欧米化、人工の高齢化等に伴い虚血性心疾患をはじめ多くの心・血管病変、とくに心筋梗塞、脳血栓症、肺塞栓症、末梢動・静脈閉塞症等の血栓塞栓性疾患は年々増加し、その治療の社会的重要性は益々高まっている。かかる血栓症の治療および予防において、抗凝固療法は抗血小板療法や線溶療法とともに内科的治療法の一隅をになっている。そして、血栓症の治療および予防には、長期投与に耐えうる安全性と確実かつ適切な抗凝固活性の発現が必須である。従来、凝固能亢進に基づく血栓症の予防・治療目的で、ワーファリンやヘパリン等の抗凝固剤が用いられてきたが、出血の危険性や他剤との相互作用等、多くの欠点が指摘されている。とりわけワーファリンは、唯一の経口

抗凝固剤として世界中に汎用されているが、作用機序に基づく特性から、薬効発現濃度域が狭いにもかかわらず効果発現までに長時間を要するうえ、血中半減期が 36 時間と非常に長く、さらに薬効用量の個人差が非常に大きい等の理由から抗凝固能のコントロールが難しく (ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディスン (N. Eng. J. Med.) 324 (26) 1865-1875, 1991)、副作用である出血を防止するために頻繁なモニタリングが必要であり、さらに悪心、嘔吐、下痢、脱毛等の副作用も多いなど、臨床的には非常に使用しづらい薬物である。一方、ヘパリンは、静脈内投与で使用される抗凝固剤として世界中に汎用されているが、直接トロンビンを阻害するため出血の危険性が高く、ワーファリンと同様に頻繁なモニタリングが必要であり、さらに作用機序に基づく特性から、アンチトロンビン III が低下している場合、十分な凝固阻害効果が期待されない等、臨床的には非常に使用しづらい薬物である。それゆえ、ワーファリンやヘパリンで認められるような欠点の無い優れた抗凝固剤の登場が望まれていた。

【0003】血液凝固カスケードは外因系あるいは内因系凝固カスケードが活性化することにより開始するタンパク質限定分解の連鎖反応であり、いったん活性化されるとこの反応は雪だるま式に増幅する。この血液凝固カスケードの最終段階はトロンビンによるフィブリノーゲンのフィブリンへの転化であるため、近年トロンビン阻害剤の開発も行なわれてきたが、直接トロンビンを阻害する薬物は出血傾向を来す危険のあることが知られている。さらに、経口投与でのバイオアベイラビリティが低く、いまだかつて経口投与可能なトロンビン阻害剤として製品化がなされたものはない。

【0004】F X a は凝固カスケードにおいてトロンビンの上流に位置し、外因系および内因系凝固カスケードの合流点に位置する Key Enzyme であり、1 分子の F X a が 1 分間に約 100 分子のトロンビンを産生することが知られている。このため、F X a 阻害剤はトロンビン阻害剤よりも効率的に凝固カスケードを阻害できる可能性がある (トロンボシスリサーチ (Thrombosis Research) 19 巻、339-349 頁、1980 年; メビオ (Mebio) 14 巻、8 号、1997 年)。

【0005】F X a 阻害作用を示す化合物として、芳香族アミジン誘導体、とりわけアミジノナフチル誘導体を開示した公報として、特開平 5-208946 号公報や WO 96/16940 号公報があり、あるいはアミジノフェニル基を有する環状ウレア化合物を開示した WO 9

7/38984号公報等がある。しかし、何れも開発中であり、いまだ上市されるには至っていない。また、経口投与におけるバイオアベイラビリティが低いうえ、トロンビン阻害作用およびトリプシン阻害作用とFXa阻害作用との乖離に改善の余地があることや、アミジノ基にともなう血圧低下および呼吸不全等の副作用が生じないか懸念される。

【0006】なお、特開平5-208946号公報の化合物について、FXa阻害作用によるインフルエンザウイルスの増殖阻害活性に基づくインフルエンザウイルスの感染予防・治療剤としての用途が開示されている。また、FXa阻害剤として1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル基に代表されるアミノ複素環基を有する化合物を開示した特許として、WO96/10022、WO97/28129、WO97/29104、WO98/21188、WO98/54164、WO99/06371あるいはWO99/09027等が挙げられる。

【0007】これらの化合物は、経口吸収でも有効なFXa阻害剤をめざすものである。しかし、低分子のFXa阻害剤は今だ研究途上であり、改善される余地がある。医薬品開発においては、目的とする薬理活性のみでなく、吸収、分布、代謝、排泄等の各種の面で厳しいクライテリアを満たすことが要求される。例えば、薬物相互作用、脱感受性ないし耐性、経口投与時の消化管吸収、小腸内への移行速度、吸収速度と初回通過効果、臓器バリアー、蛋白結合、薬物代謝酵素の誘導、排泄経路や体内クリアランス、適用方法（適用部位、方法、目的）等において種々の検討課題が要求され、これらを満たすものはなかなか見出されない。

【0008】抗凝固薬についてもこれらの医薬品開発上の総合的課題は常にある。そして、FXa阻害剤については、加えて、先述したワーファリンの経口投与時の副作用の問題点や、静注投与のみ可能なヘパリンに見られるトロンビン阻害に基づく出血の危険性の回避が求められているのである。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】かかる状況下において、抗凝固薬として、安全性が高く、有効性が優れかつ使いやすい薬剤が求められている。より具体的には、例えば、他剤との相互作用がなく、出血の危険性の低い等の理由で副作用が少なく、用量反応性にすぐれている等の点において、少なくともこれらの1つ以上を解決したヒトを含む哺乳動物に対し経口投与可能な薬剤、とりわけ臨床上使用し勝手の良い抗凝固薬が切望されている。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の課題を解決すべく、優れたFXa阻害作用を有する化合物の提供を目的として鋭意研究した結果、式(I)の化合物が、極めて優れたFXa阻害作用を有することを見出して本発明を完成した。

【0011】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。本発明は、後述する式(I)で示されるアミノアルキルスルホンアミド誘導体またはその塩に関する。具体的には、本発明の第1の態様は、後述する式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩である。

【0012】本発明の第2の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物である。本発明の第3の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするFXa阻害剤である。より詳しくは、特異的なFXa阻害剤である。また、経口投与可能なFXa阻害剤であり、さらに経口投与可能な特異的なFXa阻害剤である。

【0013】本発明の第4の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする抗凝固剤である。本発明の第5の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする血栓または塞栓によって引き起こされる疾病の予防及び/または治療剤である。

【0014】本発明の第6の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする抗凝固剤の有効な疾患の予防及び/または治療剤である。本発明の第7の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするFXa阻害が有効な疾病の予防及び/または治療剤である。

【0015】本発明の第8の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする心房細動・人工弁あるいは心臓弁膜症に伴う塞栓予防及び/または治療剤である。好ましくはこれらの疾患に伴う脳塞栓症発症の予防剤である。

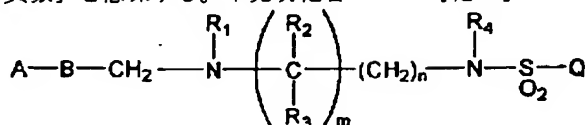
【0016】本発明の第9の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする一過性脳虚血発作予防及び/または治療剤である。とくに再発予防剤である。本発明の第10の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするDICの予防及び/または治療剤である。

【0017】本発明の第11の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするインフルエンザウイルス感染症の予防及び/または治療剤である。本発明の第12の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする深部静脈血栓症の予防及び/または治療剤である。

【0018】本発明化合物について以下に説明する。本

5

発明において、例えば、「C1-6」との表現は、特にことわらないかぎり「構成炭素数1ないし6の直鎖もしくは分枝鎖のもの」を意味する。また環状の基については、その「環の構成炭素員数」を意味する。本発明化合



(式中、Aは(1)置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素基、(2)置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環基、または(3)置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の2環性もしくは3環性の縮合環基であり、Bは、Aが(1)または(2)のときは、置換されていてもよい5員の飽和もしくは不飽和の環状2価基、あるいは置換されていてもよい6員の非芳香族複素環の2価基を表し、またBはAが(3)のときは単結合を表し、R₁, R₄は水素原子もしくはC1-6アルキル基であり、R₂, R₃は同一または異なって、水素原子、テトラゾリル基であるか、基-CO-R₅(R₅は水素原子もしくは置換基である)または置換されていてもよいC1-6アルキル基であり、mは1または2、nは0または1の整数であり、mとnとの和は2または3であり、Qは、置換されていてもよい炭化水素基もしくは置換されていてもよい複素環基である。)

【0020】Qの定義における「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基そしてアリール基等が挙げられ、好ましくはアリール基である。

【0021】「脂肪族炭化水素基」の例としては、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素基、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基等が挙げられる。「アルキル基」としては、例えば、C1-10(より好ましくはC1-6)のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1,2-ジメチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1,1,2-トリメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、n-ヘキシル、1-メチル-ヘブチル、n-ノニル等が挙げられる。

【0022】「アルケニル基」の例としては、C2-6のアルケニル基、例えばビニル、アリル、イソプロペ

6

物は、下記式(1)で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩である。

【0019】

【化2】

(1)

ル、2-メチルアリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等が挙げられる。「アルキニル基」の例としては、C2-6のアルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等が挙げられる。

【0023】「脂環式炭化水素基」の例としては、飽和もしくは不飽和の脂環式炭化水素基を含み、例えば、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、あるいはシクロアルカンジエニル基が挙げられる。「シクロアルキル基」の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチル、シクロオクチル、シクロノニル等のC3-9のシクロアルキル基が挙げられる。

【0024】「シクロアルケニル基」の例としては、1-シクロプロペン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、1-シクロヘキセン-1-イル等のC3-6のシクロアルケニル基が挙げられる。「シクロアルカンジエニル基」の例としては、2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等のC4-6のシクロアルカンジエニル基が挙げられる。

【0025】「アリール基」の例としては、フェニル、ナフチル、ビフェニル、2-アンスリル、フェナンスリル、アセナフチル、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレニル(2-イル)等のC6-14アリール基が挙げられるが、フェニル、2-ナフチル、1-ナフチルが好ましい。

【0026】Qにおける「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」の例としては、芳香族複素環基、飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基が挙げられる。これらの環は、炭素原子以外にN、O、Sから選択される少なくとも1つのヘテロ原子(好ましくは1~4個)を含む5~14員、好ましくは5~12員環を有する環が挙げられる。

【0027】「芳香族複素環基」としては、単環式もしくは縮環式のものがあるが、前者としては、「5~6員の単環式芳香族複素環基」が好ましく、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、インチアゾリル、ピラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,3-オキサジアゾ

リル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 5-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、チアジアジニル等が挙げられる。また、後者としては、「8~12員の縮環式芳香族複素環基」が好ましく、これには上記の5~6員の芳香族環が1ないし複数個（好ましくは1~2個）の芳香環（例えばベンゼン環等）と縮合して形成された環から任意の水素原子を除いてできる1価の基などが含まれる。具体的には、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、ベンゾピラニル、1H-ベンゾトリアゾリル、4H-1, 4-ベンゾオキサジニル、4H-1, 4-ベンゾチアジニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、ブリニル、プテリジニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、ファノキサチニル、チアンスレニル、フェナンスリジニル、フェナンスロリニル、インドリジニル、(4, 5, 6, 7-)テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジル(-2-イル)、(4, 5, 6, 7-)テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジル、(1, 2, 3, 4-)テトラヒドロイソキノリル(-6-イル)、チアゾロ[5, 4-c]ピリジル(-2-イル)、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 5-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル等が挙げられる。

【0028】「非芳香族複素環基」の例としては、「3~8員の飽和もしくは不飽和芳香族複素環基」が含まれ、例えば、アゼチジニル、オキシラニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、モリホリニル、チオモルホリニル、キヌクリジニル等が挙げられる。

【0029】Qにおける「置換されていても良い炭化水素基」もしくは「置換されていても良い複素環基」の「置換基」としては、(a)置換されていても良いアルキル、同アルケニル、同アルキニル、同アリール、同シ

クロアルキル、同シクロアルケニル、(b)置換されていても良い複素環基、(c)置換されていても良いアミノ、(d)置換されていても良いイミドイル、同アミノ、同ヒドロキシ、同チオール、(e)フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、シアノ、ニトロ、

(f)置換されていても良いカルボキシル、(g)置換されていてもよいカルバモイル、同チオカルバモイル、同スルホンホニル、同スルフィニル、同スルフィドおよび同アシル等が挙げられる。

10 【0030】Qの「置換されていても良い炭化水素基」および「置換されていても良い複素環基」は、これらの置換基で1から5個任意に置換されうる。かかる置換基としての(a)~(f)を以下に説明する。

【0031】(a)「置換されていても良いアルキル、同アルケニル、同アルキニル、同アリール、同シクロアルキル基または同シクロアルケニル」とは、先述のQの「炭化水素基」として例示された「アルキル基」、「アルケニル基」、「アルキニル基」、「アリール基」、「シクロアルキル基」または「シクロアルケニル基」であるが、好ましくは、C1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、C6-14アリール基、C3-7シクロアルキル基またはC3-6シクロアルケニル基であり、これらがさらに置換基RI (RIは、C1-6のアルコキシ、C1-6アルコキシカルボニル、カルボキシル、C1-6アルキルでモノもしくはジ置換されていても良いカルバモイル、ハロゲン、C1-6アルキル、ハロゲン化C1-6アルキル、C1-6アルキルでモノもしくはジ置換されていても良いアミノ、C2-6アルケノイルアミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノまたはアミノから選ばれる基を表す)で任意に置換されたものを含む。

【0032】また、(b)「置換されていても良い複素環基」とは、先述のQの「複素環基」として例示された「芳香族複素環基」、「非芳香族複素環基」であり、より好ましくは炭素原子以外に窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子から選択されるヘテロ原子1~4個を含むところの、(i)「5~6員の単環式芳香族複素環基」、(ii)「8~12員の縮合式芳香族複素環基」、(iii)「3~8員の飽和もしくは不飽和芳香族複素環基」であるが、これらがさらに置換基RII (RIIは、C1-6アルキル基、C1-6アルカノイル基もしくはベンゾイル基を表す)で置換されたものを含む。

【0033】また、(c)「置換されていても良いアミノ基」とは、置換基RIII (RIIIは、C1-6アルキル、C1-6アルカノイル、C2-6アルケノイル、ベンゾイル、1~5個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1-6アルコキシカルボニルから選ばれる基を表す)で1または2個置換されていても良いアミノ基や、C1-6アルキル、C7-10アラルキルもしくはC6-10アリールから選ばれる基で置換されていてもよい

3～8員の単式環状アミノ基が挙げられる。

【0034】(d)「置換されていてもよいイミドイル基、同アミジノ基、同グアニジノ基、同ヒドロキシ基もしくは同チオール基」における置換基としては、上記

(c)のRIII (RIIIは、C1-6アルキル、C1-6アルカノイル、C2-6アルケノイル、ベンゾイル、1～5個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1-6アルコキシカルボニルから選ばれる基を表す)が挙げられる。従って(d)としては、例えばC1-6アルキルイミドイル基、ホルムイミドイル基もしくはアミジノ基、グアニジノ基、ベンジルオキシ基、C1-6アルカノイルオキシ基等が例示される。

【0035】(e)ハロゲン原子、シアノ基もしくはニトロ基であり、

(f)「置換されていてもよいカルボキシル基」とは、カルボキシル基、C1-6アルコキシカルボニル基、C7-12アリールオキシカルボニル基もしくはC6-10アリール-C1-4アルコキシカルボニル基等が挙げられる。これら(f)中のアリール基は、さらに、置換基RIVで置換されていてもよい。ここでRIVは、上記

(b)の置換基RII (RIIは、C1-6アルキル基、C1-6アルカノイル基もしくはベンゾイル基を表す)で1～2個まで置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、1～5個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1-6アルキル基、もしくは1～5個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシ基を表す。

【0036】(g)「置換されていてもよいカルバモイル基、同チオカルバモイル基、同スルホニル、同スルフィニル、同スルフィドおよび同アシル基」とは、例えば-CONRR'、-CSNRR'、-SO_y-R、-CO-Rで示される基であり、ここで、Rは、水素原子もしくは置換基RV (RVは、C1-6アルキル、C3-6シクロアルキル、C6-10アリール、C7-10アラルキルもしくは複素環基を表し、当該複素環基は炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1～4個を含むところの(i)5～6員の単環式芳香族複素環基、(ii)8～12員の縮環式芳香族複素環基、(iii)3～8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、これらの各々のアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキルもしくは複素環基は、さらに上述(f)の置換基RIVで置換されていてもよい)をあらわし、R'は、水素原子もしくはC1-6アルキル、C3-6シクロアルキル基もしくはC7-10アラルキル基から選ばれる基であり、yは0、1、もしくは2である。

【0037】従って、[1]式(I)の化合物においてQは、

[1-1]「置換されていてもよい炭化水素基」もしくは「置換されていてもよい複素環基」として、例えば、

(1)C1-10アルキル基、(2)C2-6アルケニル基、または(3)C2-6アルキニル基、(4)C3-9シクロアルキル基、(5)C3-6のシクロアルケニル基、(6)C4-6シクロアルカジエニル基、

(7)C6-14アリール基、(8)炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1～4個を含むところの(i)5～6員の単環式芳香族複素環基、(ii)8～12員の縮環式芳香族複素環基、(iii)3～8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、上記(1)～(8)のそれぞれの基は、置換されていなくまたは以下に示される(a-1)～(g-1)から選択されるクラスの置換基で任意に1～5個置換されていてもよい。

【0038】ここで各クラスは、

(a-1):C1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、C6-14アリール基、C3-7シクロアルキル基またはC3-6シクロアルケニル基であり、これらの各々の置換基はさらに、置換基RI (RIは、C1-6のアルコキシ、C1-6アルコキシカルボニル、カルボキシル、C1-6アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいカルバモイル、ハロゲン、C1-6アルキル、ハロゲン化C1-6アルキル、C1-6アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ、C2-6アルケノイルアミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノまたはアミジノから選ばれる基を表す)で置換されていてもよく、

(b-1):炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1～4個を含むところの(i)5～6員の単環式芳香族複素環基、(ii)8～12員の縮環式芳香族複素環基、(iii)3～8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、これらの各々の複素環基はさらに、置換基RII (RIIは、C1-6アルキル、C1-6アルカノイルもしくはベンゾイルから選ばれる基を表す)で置換されていてもよく、

(c-1):置換基RIII (RIIIは、C1-6アルキル、C1-6アルカノイル、C2-6アルケノイル、ベンゾイル、1～5個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1-6アルコキシカルボニルから選ばれる基を表す)で置換されていてもよいアミノ基、または、C1-6アルキル、C7-10アラルキルもしくはC6-10アリールから選ばれる基で置換されていてもよい3～8員の単式環状アミノ基であり、

(d-1):イミドイル基、アミジノ基、グアニジノ基、ヒドロキシ基もしくはチオール基であり、これらの各々の置換基はさらに、上記(c-1)の置換基RIIIから選ばれる基で置換されていてもよい、

(e-1):ハロゲン原子、シアノ基もしくはニトロ基であり、

(f-1):カルボキシル基、C1-6アルコキシカル

ボニル基、C7-12アリールオキシカルボニル基もしくはC6-10アリール-C1-4アルコキシカルボニル基であり；(f-1)中のアリール基は、さらに置換基RIV(RIVは、上記(b-1)の置換基RIIから選ばれる基で1~2個まで置換されていてもよいアミノ、1~5個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1-6アルキルもしくはC1-6アルコキシ、ハロゲン原子、ヒドロキシ、ニトロ、シアノから選ばれる基を表す)で置換されていてもよい、

(g-1)：基-CONRR'、-CSNRR'、-C 10 O-Rもしくは-SO_y-Rであり、Rは、水素原子もしくは置換基RV(RVは、C1-6アルキル、C3-6シクロアルキル、C6-10アリール、C7-10アラルキルもしくは複素環基を表し、当該複素環基は炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1~4個を含むところの(i)5~6員の単環式芳香族複素環基、(ii)8~12員の縮環式芳香族複素環基、(iii)3~8員の飽和もしくは不飽和芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、これらの各々のアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキルもしくは複素環基は、さらに上述(f-1)の置換基RIVで置換されていてもよい)を表し、R'は、水素原子もしくはC1-6アルキル、C3-6シクロアルキルもしくはC7-10アラルキル基から選ばれる基であり、yは0、1もしくは2である。

【0039】ここで、上記の(a-1)~(g-1)で示される基において、「特に好ましい基」としては、C 30 1-6アルキル、C2-6アルケニル、C2-6アルキニル、ハロゲン原子、ハロゲン化C1-6アルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、カルバモイル、C1-6アルコキシ、C2-6アルケニルオキシ、C2-6アルキニルオキシ、C1-6アルキルチオ、C1-6アルキルスルフィニル、C1-6アルキルスルホニル、モノ/ジC1-6アルキルアミノ、C1-6アルコキシカルボニル、C2-6アルカノイル、C2-6アルカノイルアミノ、ヒドロキシ-C1-6アルキル、C1-6アルコキシ-C1-6アルキル、カルボキシ-C1-6アルキル、C1-6アルコシキカルボニル-C1-6アルキル、カルバモイル-C1-6アルキル、N-(C1-6)アルキルカルバモイル-C1-6アルキル、N、N- 40 ジC1-6アルキルカルバモイル-C1-6アルキル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、ベンジル、ベンゾイル等の置換基が挙げられるが、置換基中の芳香環はさらにハロゲン原子、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシル、カルバモイル、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、モノ/ジC1-6アルキルアミノ、ジ-C1-6アルキルカルバモイル、C1-6アルコキシカルボニル、N-C1-6アルキルカルバモイル、N、N-ジC1-6アルキルカルバ 50

モイルおよびC2-6アルケノイルアミノから選ばれる基で1~3個置換されていてもよい。

【0040】[1-2]好ましくは、Qは、(1)C1-6アルキル基、(2)C2-6アルケニル基、(7)C6-14アリール基、(8)炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1~4個を含むところの(i)5~6員の単環式芳香族複素環基、(ii)8~12員の縮環式芳香族複素環基、(iii)3~8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、ここで(1)、

(2)、(7)および(8)の各基は、さらに上述の[1-1](a-1)~(g-1)から選択されるクラスの置換基(とりわけそこに「特に好ましい基」として列記された基)で任意に1~2個置換されていてもよい。

【0041】[1-3]より好ましくは、Qは、

(1')または(2')として、置換基として、(a-1)のうちC6-14アリール基または(b-1)のうち炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1~4個を含むところの

(i)5~6員の単環式芳香族複素環基、(ii)8~12員の縮環式芳香族複素環基から選ばれる何れかの芳香環基のいずれかの置換基で1つ置換された、C1-6アルキル基(とりわけC1-2のアルキル基)もしくはC 2-6アルケニル基(とりわけC2のアルケニル基)、あるいは(7')ハロゲン原子で1~2個置換されていてもよいC6-14アリール基、または、(8')ハロゲン原子で1~2個置換されていてもよい炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1~4個を含むところの(i)5~6員の単環式芳香族複素環基、(ii)8~12員の縮環式芳香族複素環基、(iii)3~8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基である。

【0042】かかる(1')もしくは(2')の置換基中の芳香環は、さらにハロゲン原子、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシル、カルバモイル、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、モノ/ジC1-6アルキルアミノ、ジC1-6アルキルカルバモイル、C1-6アルコキシカルボニル、N-C1-6アルキルカルバモイル、N、N-ジ1-6アルキルカルバモイルおよびC2-6アルケノイルアミノから選ばれる基で1~3個置換されていてもよい。

【0043】また(7')および(8')の置換基中の芳香環は、さらに上述の(a-1)~(g-1)から選択されるクラスの置換基(とりわけ「特に好ましい基」として列記された基)で任意に1~2個置換されていてもよい。

【0044】[1-4]さらに好ましくは、Qは、ベンジル基、フェネチル基、スチリル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ベンゾフラン-2-イル基、ベンゾチ

エン-2-イル基、インドリル-2-イル基、キノリン-3-イル基、であり、さらにそれらの芳香環は、ハロゲン原子（とりわけ塩素原子および臭素原子）もしくはC1-6アルキル基（とりわけメチル基）で1-2個置換されていても良い。

【0045】〔2〕式（1）の化合物において、

〔2-1〕Aは、（1）置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の5-6員の環状炭化水素基、（2）置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の5-6員の複素環基、または（3）置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の2環性もしくは3環性の縮合環基である。ここで「飽和もしくは不飽和の5-6員の環状炭化水素基」とは、Qにおける「脂環式炭化水素基」および「アリール基」に列挙される環状炭化水素基のうち炭素数5-6員のものが該当する。具体的には、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニルおよびフェニル等が例示される。

【0046】「飽和もしくは不飽和の5-6員の複素環基」とは、Qにおける「芳香族複素環基、飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基」に例示される複素環のうち5-6員の単環式のものが挙げられる。当該環は、炭素原子以外にN、O、Sから選択される少なくとも1つのヘテロ原子（好ましくは1-4個）を含む。具体的には、「非芳香族複素環基」の例としては、アゼチジニル、オキシラニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、モリホリニル、チオモルホリニル、「芳香族複素環基」の例としては、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 5-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、チアジアジニル等が挙げられる。

【0047】また、「飽和もしくは不飽和の2環性もしくは3環性の縮合環基」とは、「上述（1）の「飽和もしくは不飽和の5-6員の環状炭化水素基」同士が縮合したもの」、「飽和もしくは不飽和の5-6員の環状炭化水素基」と上述（2）の「飽和もしくは不飽和の5-6員の複素環基」とが縮合したもの、あるいは「飽和もしくは不飽和の5-6員の複素環基」同士が縮合したものを意味する。の例としては、インデニル、インダ

ニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、アンスリル、フェナンスリル等を挙げることができる。の例としては、1H-インダゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、ベンゾピラニル、1H-ベンゾトリアゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ベンゾジアジニル、テトラヒドロイソキノリル、チアンスレニル、フェナンスリジニル、フェナンスロリニル等を挙げることができる。の例としては、プリニル、プテリジニル、ナフチリジニル、（4, 5, 6, 7-）テトラヒドロチアゾロ〔5, 4-c〕ピリジニル（-2-イル）、（4, 5, 6, 7-）テトラヒドロチエノ〔3, 2-c〕ピリジニル、（1, 2, 3, 4-）テトラヒドロイソキノリル（-6-イル）、チアゾロ〔5, 4-c〕ピリジニル（-2-イル）、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾ〔1, 5-a〕ピリジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジニル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジニル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル、インドリジニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、ファノキサチニル等が挙げられる。

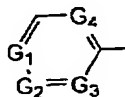
【0048】なお、Aにおける上記の（1）、（2）、および（3）の「〜」の環は、何れもさらに、R_q（R_qはQの置換基（a）〜（g）（好ましくは（a-1）〜（g-1））を表す）で1-3個置換されていてもよい。あるいは、また、Aにおける上記（1）、（2）および（3）の環は、R_a（R_aは＜A群＞（水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、C1-6アルカノイル基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルコキシカルボニル基、C1-6アルキルスルホニル基、C1-6アルキルスルフィニル基、モノ-若しくはジ-置換C1-6アルキルアミノ基、3-8員の単環式アミノ基、C1-6アルカノイルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、ベンゾイル基、メルカプト基、C1-6アルキルチオ基、C1-6アルキルチオカルボニル基、ヒドロキシ基もしくはモノ-若しくはジ-置換C1-6アルキルアミノカルボニル基）から任意に選ばれる置換基であるか、環状の窒素原子とNオキシド基を形成する酸素原子か、または、＜A群＞の置換基により任意数だけ置換されていてもよい、C1-6アル

キル基、C3-6シクロアルキル基、C1-6アルコキシ基、C2-6アルケニル基、フェニル基、または飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環基であり)から選ばれる基で1~2個置換されていてもよい。

【0049】[2-2]より好ましくは、Aは、上記Aの(2)に説明される環である。さらにAが、環炭素原子以外に1~4個の窒素原子、1~3個の酸素原子もしくは硫黄原子を含みうる5員の芳香族の複素単環基、もしくは、下記の基であるものが好ましい。

【0050】

【化3】



ここで、G₁、G₂、G₃、G₄は独立にCH又はNであり、好ましくはG₁~G₄の少なくとも1つはNであり、より好ましくは、4-ピリジル、3-ピリジル、2-ピリジル、4-ピリミジニル、3-ピリミジニル、4-ピリダジニルが挙げられる。とりわけ好ましくは、4-ピリジル、4-ピリミジニルである。

【0051】いずれのAの環も上述の置換基R_q(とりわけ、(a-1)~(g-1))により任意に1~2個置換されていてもよく、あるいは先のR_aで1~2個置換されていてもよい。

【0052】[2-3]あるいは、Aは上記(3)に説明される環であり、「飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環基」同士が縮合したものが好ましく、このうち不飽和の2環性の縮合複素環基が好ましい。とりわけ好ましくは、(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジル(-2-イル)、(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジル(-2-イル)、(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル(-6-イル)、チアゾロ[5, 4-c]ピリジル(-2-イル)、1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジニル(-2-イル)である。いずれのAの環も上述の置換基R_q(とりわけ、(a-1)~(g-1))により任意に1~3個置換されていてもよく、あるいは先のR_aで1~3個置換されていてもよい。

【0053】[3]式(1)の化合物において、Bは、Aが(1)置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素基または(2)置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環基のときは、置換されていてもよい5員の飽和もしくは不飽和の環状2価基、あるいは置換されていてもよい6員の非芳香族複素環の2価基を表す。またBは、Aが(3)「置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の2環性もしくは3環性の縮合環基」のときは単結合を表す。

【0054】Bにおいて、「5員の飽和もしくは不飽和

の環状2価基」とは、Qにおける「脂環式炭化水素基」および「複素環基」のうち構成員数が5員のものからさらに水素原子を1つ除いた2価の基をいい、各々-1, 2-, 1, 3-, 1, 4-, 2, 3-, 2, 4-, 2, 5-などの位置異性が存在する。具体的には、「脂環式炭化水素基」に由来する2価基の例として、シクロペンテンジイル、シクロペンタンジイルおよびシクロペンタジエンジイルが挙げられる。

【0055】「非芳香族複素環基」に由来する例としては、ピロリジンジイル、テトラヒドロフランジイル、チオランジイル等が挙げられる。「芳香族複素環基」に由来する例としては、ピロールジイル、フランジイル、チオフェンジイル、イミダゾールジイル、オキサゾールジイル、イソオキサゾールジイル、チアゾールジイル、イソチアゾールジイル、ピラゾールジイル、1, 2, 3-トリアゾールジイル、1, 2, 4-トリアゾールジイル、1, 2, 3-オキサジアゾールジイル、1, 2, 4-オキサジアゾールジイル、1, 3, 4-オキサジアゾールジイル、フラザンジイル、1, 2, 3-チアジアゾールジイル、1, 2, 4-チアジアゾールジイル、1, 3, 4-チアジアゾールジイル等が挙げられる。好ましくは、フランジイル、チオフェンジイル、イミダゾールジイル、オキサゾールジイル、イソオキサゾールジイル、チアゾールジイル、1, 3, 4-オキサジアゾールジイルおよび1, 3, 4-チアジアゾールジイルである。

【0056】「6員の非芳香族複素環の2価基」としては、ピペラジンジイル(ピペラジン-1, 2-, 1, 3-または1, 4-ジイル)、ピペリジンジイル(ピペリジン-1, 2-, 1, 3-, または1, 4-ジイル)、モルホリンジイル(モルホリン-2, 4-または3, 4-ジイル)、チオモルホリンジイル(チオモルホリン-2, 4-, -3, 4-ジイル)、テトラヒドロピランジイル等が挙げられる。好ましくはピペラジンジイルもしくはピペリジンジイル、とりわけピペリジン-1, 4-ジイルが好ましい。

【0057】Bの環上の「置換基」は、C1-6アルキル基(好ましくはメチル、エチル)、ハロゲン原子(好ましくは塩素原子、臭素原子)もしくはオキソであり、置換基の数としては好ましくは1~2個である。

【0058】[4]式(1)の化合物において、R₂、R₃は、

[4-1]同一または異なって、水素原子、テトラゾリル基であるか、基-CO-R₅(R₅は水素原子もしくは置換基である)または、置換(好ましくは後述するR₁₅により置換)されていても良いC1-6アルキル基である。

【0059】R₅は、好ましくは、水素原子、ヒドロキシ、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、C1-6アルコキシカルボニルアルキル、あるいは、C1-6ア

ルキル、C1-6アルコキシおよびハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基、同ベンジルオキシ基、または置換されていてもよいアミノ基とりわけ基-NR₆R₇（ここでR₆ およびR₇ は同一もしくは異なつて、水素原子、C1-6アルキル、C4-7シクロアルキル、C2-6アルケニルあるいはそれらが結合している窒素原子と一緒になつて5~7員の複素環を形成するが当該複素環はさらにN, S, Oから選ばれるヘテロ原子を1~2個含有していてもよい）であるがこれらの置換基R₅ はさらに、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシル、C1-6アルコキシカルボニル、オキソ、C1-6アルキル、ヒドロキシ-C1-6アルキル、C1-6アルコキシ-C1-6アルキル、カルボキシC1-6アルキル、C1-6アルキル-C1-6アルコキシカルボニル、カルバモイルC1-6アルコキシから選ばれる基で置換されていてもよい。

【0060】[4-2] 従つて、R₂、R₃ は、より好ましくは、同一または異なつて、水素原子、テトラゾリル基または、

1) カルボキシル基、C1-6アルキルカルボニル基、C1-6アルコキシカルボニル基、C1-6アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、C1-6アルキル、C1-6アルコキシおよびハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシカルボニル基、同ベンジルオキシカルボニル基から選ばれる基であるか、

2) モノ-もしくはジ-C1-6アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、C1-6アルコキシカルバモイル基、C1-6アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、オキソ、ヒドロキシ、アミノおよびカルボキシルで置換されていてもよい環状アミノカルボニル基

（とりわけピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジン-1-イルカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、1, 1-ジオキソ-4-チオモルホリノカルボニル）、あるいは、N-フェニルカルバモイル基もしくは式-CONH(CH₂)_pS(O)_qR₁₀または-CONH(CH₂)_rNR₁₁R₁₂で示される基から選ばれる基（式中R₁₀, R₁₁およびR₁₂は独立に水素原子、C1-6アルキル基、フェニル基、C1-6アルキルフェニル基、pは0~4の整数、qは0~2の整数、rは1~4の整数である）であるか、又は、

3) R₁₅で置換されていてもよいC1-6アルキル基（好ましくはメチル、エチル）である（R₁₅はカルボキシル基、C1-6アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ-若しくはジ-置換C1-6アルキルアミノ基、C1-6アルカノイルアミノ基、C1-6アルキルスルホニルアミノ基、オキソ、ヒドロキシ、アミノおよびカルボキシルで置換されていてもよい5~6員の環状アミノ基（とりわけピロリジン-1-イル、

ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、4-モルホリノ、チオモルホリノ、1, 1-ジオキソ-4-チオモルホリノ）あるいはN-ヒドロキシイミノ基（アルドキシム基）を表す）。

【0061】[4-3] より好ましくは、R₂, R₃ の一方が水素原子であり、他方が水素以外の基であるものが好ましい。水素以外の基としては、1) カルボキシル基、C1-6アルキルカルボニル基、C1-6アルコキシカルボニル基、C1-6アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基から選ばれる基であるか、または、2) モノ-もしくはジ-C1-6アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、C1-6アルコキシカルバモイル基、C1-6アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、オキソ、ヒドロキシ、アミノおよびカルボキシルで置換されていてもよい環状アミノカルボニル基（とりわけピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジン-1-イルカルボニル基、ピペラジン-1-イルカルボニル基、4-モルホリノカルボニル基、チオモルホリノカルボニル基、1, 1-ジオキソ-4-チオモルホリノカルボニル基）、あるいは、N-フェニルカルバモイル基もしくは式-CONH(CH₂)_pS(O)_qR₁₀または-CONH(CH₂)_rNR₁₁R₁₂で示される基から選ばれる基（式中R₁₀, R₁₁およびR₁₂は独立に水素原子、C1-6アルキル基、フェニル基、C1-6アルキルフェニル基、pは0~4の整数、qは0~2の整数、rは1~4の整数である）が好ましい。

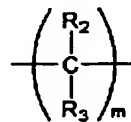
【0062】[5] 式(1)の化合物において、m、n は、

【5-1】 mは1または2、nは0または1の整数であり、mとnとの和は2または3であるが、好ましくはmが1でnが1であるか、mが2でnが0、mが2でnが1であり、より好ましくはmが1でnが1である。

【5-2】 ここで、mが2の時、式(1)において、

【0063】

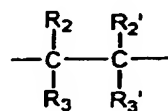
【化4】



は、

【0064】

【化5】



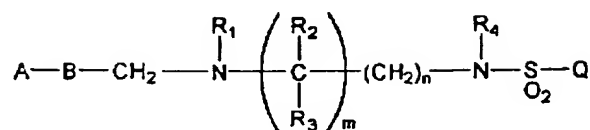
と表記される。このとき、R₂'、R₃' は、同一または異なつて、R₂ もしくはR₃ として例示された基から任意に選択される基である。

【0065】本発明化合物は式(1)で示される化合物

またはその製薬学的に許容される塩であるが、好ましい置換基の組合せをもつものの具体例は以下の通りである。

【0066】

【化6】



式(1)の化合物において、Qが、(1) C1-10アルキル基、(2) C2-6アルケニル基、(3) C2-6アルキニル基、(4) C3-9シクロアルキル基、

(5) C3-6のシクロアルケニル基、(6) C4-6シクロアルカジエニル基、(7) C6-14アリール基、(8) 炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1~4個を含むところの(i) 5~6員の単環式芳香族複素環基、(ii) 8~12員の縮環式芳香族複素環基、(iii) 3~8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、上記(1)~(8)のそれぞれの基は、置換されていないかまたは以下の(a)~(g)から選択されるクラスの置換基で任意に1~5個置換されていてもよく、(a)~(g)は、具体的には、(a) C1-6アルキル基もしくはC6-14アリール基でありこれらはさらに置換基RI(RIは、C1-6のアルコキシル基、ハロゲン、C1-6アルキル基、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基もしくはアミジノ基を表す)で置換されていてもよく、(b) 炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1~4個を含むところの(i) 5~6員の単環式芳香族複素環基、(ii) 8~12員の縮環式芳香族複素環基、(iii) 3~8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、これらの各々の複素環基はさらに、置換基RII(RIIは、C1-6アルキル基、C1-6アルカノイル基もしくはベンゾイル基を表す)で置換されていてもよく、(c) 置換基RIII(RIIIは、C1-6アルキル基、C1-6アルカノイル基、ベンゾイル基もしくはハロゲン化されていてもよいC1-6アルコキシカルボニル基を表す)から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、(d) イミドイル基、アミジノ基、グアニジノ基、ヒドロキシ基もしくはチオール基であり、これらの各々の置換基はさらに、C1-6アルキル基、C1-6アルカノイル基、ベンゾイル基もしくはハロゲン化されていてもよいC1-6アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されていてもよい、(e) ハロゲン原子、シアノ基もしくはニトロ基、(f) カルボキシル基、C1-6アルコキシカルボニル基、C7-12アリールオキシカルボニル基もしくはC6-10アリール-C1-4アルコキシカルボニル基であり、これらのアリール基はさらに置換基RIV(RIVは、ヒドロキシ、上記(c)の置換基RIIIから選ばれる基で1~2個まで置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、

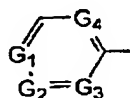
ニトロ基、シアノ基、1~5個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1-6アルキル基、もしくは1~5個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシ基を表す)で置換されていてもよい、(g) -CO-RVであり、RVは、C1-6アルキル基、C3-6シクロアルキル基、C6-10アリール基、C7-10アラルキル基もしくは複素環基を表し、当該複素環基は炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1~4個を含むところの(i) 5~6員の単環式芳香族複素環基、(ii) 8~12員の縮環式芳香族複素環基、(iii) 3~8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、より好ましくは、Qが、(1) C1-6アルキル基、(2) C2-6アルケニル基、(7) C6-14アリール基、(8) 炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1~4個を含むところの(i) 5~6員の単環式芳香族複素環基、(ii) 8~12員の縮環式芳香族複素環基、(iii) 3~8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、ここで(1)、(2)、(7)および(8)の各基は、さらに上述の(a-1)~(g-1)から選択されるクラスの置換基(とりわけそこに「特に好ましい基」として列記された基)で任意に1~2個置換されていてもよく、さらに好ましくは、Qは、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基、スチリル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ベンゾフラン-2-イル基、ベンゾチエン-2-イル基、インドリル-2-イル基、キノリン-3-イル基であり、なかでもそれらの芳香環が、ハロゲン原子(とりわけ塩素原子および臭素原子)もしくはC1-6アルキル基(とりわけメチル基)で1~2個(好ましくは1個)で置換されたものが好ましい。特に好ましくは、塩素または臭素で置換したベンジル基、同フェネチル基、同スチリル基、同1-ナフチル基、同2-ナフチル基であり、とりわけ、4-クロロスチリル基、4-ブロモスチリル基、6-クロロナフタレン-2-イル基および6-ブロモナフタレン-2-イル基が好ましい。

【0067】AとBとの組合せとしては、Aが(1)置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素基、(2)置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環基のとき、Bは、置換されていてもよい5員の飽和もしくは不飽和の2価の環状基あるいは置換されていてもよい6員の2価の非芳香族複素環基を表す。

【0068】また、Aが(3)置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の2環性もしくは3環性の縮合環基のとき、Bは単結合を表すが、好ましくは、Aが、(1)においてはフェニル基、(2)においては6員の芳香族複素環である。より具体的には6員の芳香族複素環基であり、特に、下記の基：

【0069】

【化7】



ここで、G₁、G₂、G₃、G₄は独立にCH又はNであり、少なくとも1つがNであるものが好ましい。より好ましくはG₁がNで、G₂、G₃、G₄がCH；G₂がNで、G₁、G₃、G₄がCH；G₃がNで、G₁、G₂、G₄がCH；G₁、G₂がNで、G₃、G₄がCH；G₁、G₃がNで、G₂、G₄がCH；G₁、G₂、G₄がNで、G₃がCH；G₁、G₃、G₄がNで、G₂がCHのものであり、さらに好ましくは、G₁がNであり、G₂、G₃、G₄がCH；G₁、G₃がNであり、G₂、G₄がCH；G₁、G₃、G₄がNで、G₂がCHである。より具体的には、4-ピリジル、3-ピリジル、2-ピリジル、4-ピリミジニル、3-ピリミジニル、4-ピリダジニルが挙げられる。とりわけ好ましくは、4-ピリジル、4-ピリミジニルである。なお、上記のいずれのG₁～G₄のNにおいてN-オキシドを形成しうが、G₁のN-オキシドが好ましい。

【0070】Bにおいて、「5員の飽和もしくは不飽和の環状2価基」のうち、好ましくは、5員の「芳香族複素環基」由来の2価基が好ましく、例えば、ピロールジイル、フランジイル、チオフェンジイル、イミダゾールジイル、オキサゾールジイル、イソオキサゾールジイル、チアゾールジイル、イソチアゾールジイル、ピラゾールジイル、1,2,3-トリアゾールジイル、1,2,4-トリアゾールジイル、1,2,3-オキサジアゾールジイル、1,2,4-オキサジアゾールジイル、1,3,4-オキサジアゾールジイル、フラザンジイル、1,2,3-チアジアゾールジイル、1,2,4-チアジアゾールジイル、1,3,4-チアジアゾールジイル等が挙げられる。

【0071】好ましくは、フランジイル、チオフェンジイル、イミダゾールジイル、オキサゾールジイル、チアゾールジイルの各-2,4-,2,5-位置異性体(とりわけ-2,5-ジイル)、1,3,4-オキサジアゾール-2,5-ジイルおよび1,3,4-チアジアゾール-2,5-ジイルである。

【0072】「6員の非芳香族複素環の2価基」としては、ピペラジンジイル(ピペラジン-1,2-,1,3-または1,4-ジイル)、ピペリジンジイル(ピペリ

ジン-1,2-,1,3-,または1,4-ジイル)、モルホリンジイル(モルホリン-2,4-または3,4-ジイル)、チオモルホリンジイル(チオモルホリン-2,4-,3,4-ジイル)等が挙げられる。好ましくはピペラジンジイルもしくはピペリジンジイル、とりわけピペリジン-1,4-ジイルが好ましい。Bの環上の「置換基」は、C1-6アルキル基(好ましくはメチル、エチル)、ハロゲン原子(好ましくは塩素原子、臭素原子)もしくはオキソであり、置換基の数としては好ましくは1または2個であり、Bの環は無置換もしくはメチル、エチル、塩素原子、もしくは臭素原子による1置換のものが好ましい。Bとしては、特に、ピペリジン-1,4-ジイルが好ましい。また4-メチルチアゾリル-2,5-ジイルも好ましい。

【0073】Aは、(3)においては、不飽和の2環性の縮合環基が好ましく、とりわけ「飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環基」同士が縮合した2環性のものが好ましい。より具体的には、4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル、チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル、1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イルが挙げられる。

【0074】また、AはR_a(R_aは<A群>(水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、C1-6アルカノイル基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルコキシカルボニル基、C1-6アルキルスルホニル基、C1-6アルキルスルフィニル基、モノ-若しくはジ-置換C1-6アルキルアミノ基、3～8員の単環式アミノ基、C1-6アルカノイルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、ベンゾイル基、メルカプト基、C1-6アルキルチオ基、C1-6アルキルチオカルボニル基、ヒドロキシ基もしくはモノ-若しくはジ-置換C1-6アルキルアミノカルボニル基)から任意に選ばれる置換基であるか、環状の窒素原子とNオキシド基を形成する酸素原子か、または、<A群>の置換基により任意数だけ置換されていてもよい、C1-6アルキル基、C3-6シクロアルキル基、C1-6アルコキシ基、C2-6アルケニル基、フェニル基、5～6員の複素環基であり)から選ばれる基で1～2個置換されていてもよい。

【0075】好ましくは、R_aとして、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、アミノ基、N-エチルアミノ基、N,Nジメチルアミノ基、N,Nジエチルアミノ基、1-ピロリニル基、4-メチル-1-ピペラジノ基、3-メチル-1-ピペラジノ基、メチル基、エチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル

基、トリフルオロメチル基、シアノ基、アミノメチル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシメチル基、カルバモイル基、あるいは $G_1 \sim G_4$ の何れかとともに形成されるN-オキシド基である。

【0076】 R_1 , R_4 は水素原子もしくはC1-6アルキル基(とりわけメチル、エチル)であり、より好ましくは水素原子である。 R_2 , R_3 は、同一または異な

って、水素原子、テトラゾリル基または、
1) カルボキシル基、C1-6アルキルカルボニル基、C1-6アルコキシカルボニル基、C1-6アルコシカルボニルアルキルカルボニル基、C1-6アルキル、C1-6アルコキシおよびハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシカルボニル基、同ベンジルオキシカルボニル基から選ばれる基であるか、

2) モノ-もしくはジ-C1-6アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、C1-6アルコシカルバモイル基、C1-6アルコシカルボニルアルキルカルバモイル基、オキソ、ヒドロキシ、アミノおよびカルボキシルで置換されていても良い環状アミノカルボニル基

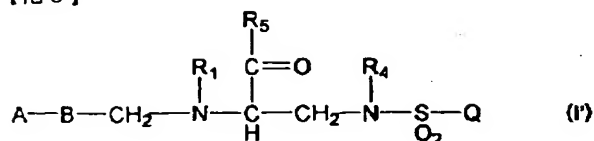
(とりわけピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジン-1-イルカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、1, 1-ジオキソ-4-チオモルホリノカルボニル)、あるいは、N-フェニルカルバモイル基もしくは式-CONH(CH₂)_pS(O)_qR₁₀または-CONH(CH₂)_rNR₁₁R₁₂で示される基から選ばれる基(式中R₁₀, R₁₁およびR₁₂は独立に水素原子、C1-6アルキル基、フェニル基、C1-6アルキルフェニル基、pは0~4の整数、qは0~2の整数、rは1~4の整数である)であるか、又は、

3) R₁₅で置換されていてもよいC1-6アルキル基(好ましくはメチル、エチル)である(R₁₅はカルボキシル基、C1-6アルコシカルボニル基、ヒドロキシ基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ-若しくはジ-置換C1-6アルキルアミノ基、C1-6アルカノイルアミノ基、C1-6アルキルスルホンアミノ基、オキソ、ヒドロキシ、アミノおよびカルボキシルで置換されていてもよい5~6員の環状アミノ基(とりわけピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、4-モルホリノ、チオモルホリノ、1, 1-ジオキソ-4-チオモルホリノ)あるいはN-ヒドロキシイミノ基(アルドキシム基)を表す)。

【0077】mは1または2、nは0または1の整数であり、mとnとの和は2または3であるが、好ましくはmが1でnが1であるか、mが2でnが0、mが2でnが1であり、より好ましくはmが1でnが1である。かかる好ましい組合せを化学式にて表すと、mが1でnが1の時、例えば、式(I')

【0078】

【化8】



(式中Q, A, B, R₁, R₄およびR₅は、上述の式(I)各々の定義と同一である)で表されるアミノアルキルスルホンアミド化合物(あるいはスルホンル-β-アラニン化合物)およびその製薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0079】式(I')において好ましい各置換基の定義は、それぞれ、式(I)のQ, A, B, R₁, R₄およびR₅の好ましい基の説明が引用される。式(I')において、より好ましくは、Qが、ベンジル基、フェネチル基、スチリル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ベンゾフラン-2-イル基、ベンゾチエン-2-イル基、インドリル-2-イル基、キノリン-3-イル基であり、なかでもそれらの芳香環が、ハロゲン原子(とりわけ塩素原子および臭素原子)もしくはC1-6アルキル基(とりわけメチル基)で1~2個(好ましくは1個)で置換されたものであり、Aが、4-ピリジル、3-ピリジル、2-ピリジル、4-ピリミジニル、3-ピリミジニル、4-ピリダジニル(とりわけ4-ピリジル、4-ピリミジニル)であり、Bが、フランジイル、チオフェンジイル、イミダゾールジイル、オキサゾールジイル、チアゾールジイルの各-2, 4-, 2, 5-位置異性体(とりわけ-2, 5-ジイル)、1, 3, 4-オキサジアゾール-2, 5-ジイルおよび1, 3, 4-チアジアゾール-2, 5-ジイルであり、あるいは、ピペラジンジイル(ピペラジン-1, 2-, 1, 3-または1, 4-ジイル)、ピペリジンジイル(ピペリジン-1, 2-, 1, 3-, または1, 4-ジイル)であり、Bの環は無置換またはメチル、エチル、塩素原子、もしくは臭素原子による1置換のものが好ましく、特に、ピペリジン-1, 4-ジイルが好ましい。また4-メチルチアゾリル-2, 5-ジイルも好ましい。

【0080】あるいは、Aが、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル、チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イルもしくは1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イルでありBが単結合である。

【0081】以上のいずれのAの環(単環または縮環)も、好ましい基として、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、アミノ基、メチル基、エチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、アミノメチル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシメチル基、カルバモイル基、あるいはG₁~G₄の

20

- 【0082】具体的な化合物としては、3-(6-クロ
ロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[1-
(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]アミノ
プロピオン酸エチルエステル、(R)-3-(6-クロ
ロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[1-
(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]アミノ

50

ル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イルメチル] アミノプロピオニル]-1, 1-ジオキソチオモルホリン、4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イルメチル] アミノプロピオニル]-1, 1-ジオキソチオモルホリン、3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[6-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イルメチル] アミノプロピオン酸エチルエステル、3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[6-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イルメチル] アミノプロピオニル]-1, 1-ジオキソチオモルホリン、4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イルメチル] アミノプロピオニル]-1, 1-ジオキソチオモルホリン、4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[6-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イルメチル] アミノプロピオニル]-1, 1-ジオキソチオモルホリン、4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イルメチル] アミノプロピオニル]-1, 1-ジオキソチオモルホリン・ヨウ化物、4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イルメチル] アミノプロピオニル]-1, 1-ジオキソチオモルホリンN-オキシド、3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[5-メチル-7-ジエチルアミノ-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イルメチル] アミノプロピオン酸エチルエステル、3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[5-メチル-7-ジエチルアミノ-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イルメチル] アミノプロピオン酸、4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[5-メチル-7-ジエチルアミノ-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イルメチル] アミノプロピオニル]-1, 1-ジオキソチオモルホリン、3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[5-シクロヘキシル-7-ジエチルアミノ-1, 2, 4-ト

リアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イルメチル] アミノプロピオン酸エチルエステル、3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[5-シクロヘキシル-7-ジエチルアミノ-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イルメチル] アミノプロピオン酸、4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[5-シクロヘキシル-7-ジエチルアミノ-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イルメチル] アミノプロピオニル]-1, 1-ジオキソチオモルホリン等が挙げられる。

【0083】また、本発明化合物は不斉炭素を有する場合があり、本発明化合物には、幾何異性体、互変異性体、光学異性体などの各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。かかる立体異性体の単離、精製は、優先晶出やカラムクロマトグラフィーを用いた光学分割あるいは不斉合成を通じて当業者が通常の技術により為し得ることができる。

【0084】本発明化合物(I)は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容しうる塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸類、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、ギ酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マンデル酸等の有機カルボン酸類、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸等の有機スルホン酸類、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸類等との酸付加塩；ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、ピリジン、リジン、アルギニン、オルニチン等の有機塩基との塩や、アンモニウム塩等が挙げられる。

【0085】また、本発明化合物の塩には、モノ塩、ジ塩もしくはトリ塩が含まれる。あるいは本発明化合物は側鎖の置換基によっては、酸付加塩と塩基との塩との両方を同時に形成しうる。さらに本発明は、化合物(I)の水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形のもの等も含まれる。なお、当然ながら本発明は、後述実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、式(I)で示されるアミノアルキルスルホンアミド化合物または製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

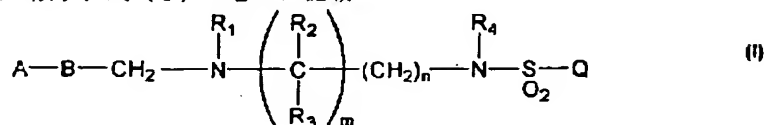
【0086】本発明化合物は、以下に示される製造法により得ることができる。以下の<製造法1>、<製造法2>および説明中の式(I)、式(I)-a、式(I)-b、式(I)-c、式(I)-d、式(II)、式(II)-1、式(IV)、式(V)-a、式(V)-b、式(V)

I)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)あるいは式(X)で表される化合物、さらに式中におけるA、B、Q、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、m、nの定義は、特に断らない限り、式(I)の各々に記載

された先の定義と同一である。

【0087】

【化9】

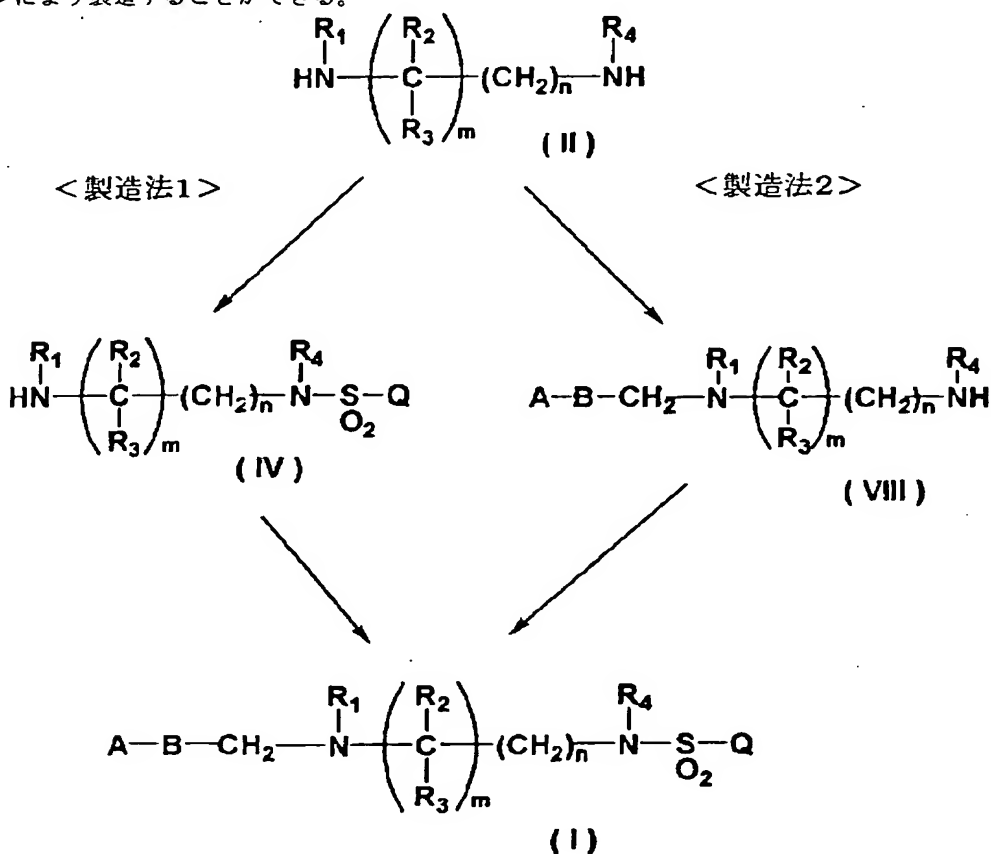


本発明化合物である式(I)で表される化合物およびその塩の合成は、市販品あるいは市販品より容易に誘導される式(II)、式(III)、式(VI)あるいは式(VII)で表される化合物またはそれらの塩から<製造法1>および<製造法2>により製造することができる。

【0088】以下、詳細に製造方法を説明するが、この方法に何ら限定されるものではない。

【0089】

【化10】

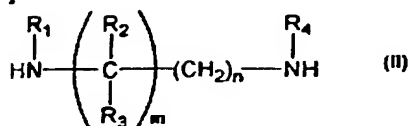


【0090】<製造法1>

<工程1>次に式(II)で表される化合物またはその塩

【0091】

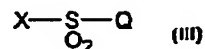
【化11】



(式中、R₁ ~ R₄、m、nは前記と同一の定義を表す)と式(III)で表される反応性誘導体またはその塩

【0092】

【化12】

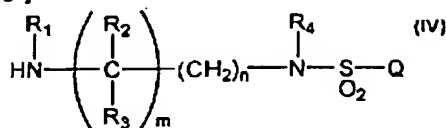


(式中、Xはハロゲン原子、Qは前記と同一の定義を表す)をアセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド(DMF)等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン(THF)に代表されるエーテル系溶媒、好ましくは塩化メチレンに溶解し、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、N、N-ジアルキルアニリン等の有機塩基、好ましくはトリエチルアミンを用いて反応を行い、式(IV)で表される化

物またはその塩を製造することができる。

【0093】

【化13】



(式中、Q、R₁ ~ R₄、m、nは前記と同一の定義を表す)

なお、式(III)の化合物は、

1) 対応するスルホン酸

Q-SO₃H

またはその塩(有機塩、無機塩等)のハロゲン化により得ることができる。かかる塩としては、例えばQ-SO₃Hのアルカリ金属塩(Na塩、K塩等)、アルカリ土類金属塩(Ca塩等)、有機塩例えばトリアルキルアミン(トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)、芳香族3級アミン(N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、キノリン等)との塩が挙げられる。

【0094】ハロゲン化剤としては、ホスホストリクロリド、ホスホストリブロミド、ホスホスペンタブロミド、ホスホリクロリド、チオニルクロリド、チオニルブルミド、クロルスルホン酸等が挙げられる。

【0095】反応は、スルホン酸をハロゲン化剤と他の有機溶媒の存在もしくは非存在下に実施できる。有機溶媒としては、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒等ならびにこれらの混合溶媒が挙げられる。

【0096】ハロゲン化剤は、スルホン酸1モルに対して、1~100モル(好ましくは1~50モル)を使用する。反応温度は、-35℃~250℃までの範囲で行なうが、-20℃~150℃程度の温度で実施される。反応時間は、ハロゲン化剤とスルホン酸の種類、温度によって異なるが、通常1週間以内、好ましくは1日~10分程度で完結する。

【0097】2) また、(III)は、対応するスルフィニルハライドもしくは、

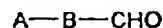
化合物: Q-S-L (Qは前記と同じ、Lはシアノ基もしくはアミジノ基等の脱離基)を、塩素もしくは臭素と水存在下に反応して得ることもできる。当該反応は、アルコール系、ケトン系、ジメチルスルホキシド、エーテル系の各溶媒あるいはそれらの混合系の溶媒中で行われることが好ましい。塩素あるいは臭素の量は、1~100当量、好ましくは1~30当量を使用する。反応温度は、-50℃~180℃、好ましくは-30℃~120

℃で行われる。

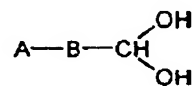
【0098】<工程2>次に、<工程1>で得られた式(IV)で表される化合物またはその塩と式(V)-aあるいは(V)-bで表される化合物またはそれらの塩

【0099】

【化14】



(V)-a



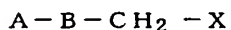
(V)-b

10

(式中、A、Bは前記と同一の定義を表す)とをトルエンなどの芳香族炭化水素溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、好ましくは塩化メチレンに溶解し、アルゴン雰囲気下、還元剤を用い、反応を行う。一般的にイミノ基をアミノ基に還元可能な還元剤は全て使用可能であるが、中でも好ましくはソディウムトリアセトキシボロハイドライド、ソディウムボロハイドライド、リチウムボロハイドライド、ジイソブチルアルミニウムハイドライド、ソディウムシアノボロハイドライド等の還元剤を用い、酢酸の存在下あるいは非存在下、好ましくは酢酸存在下に、-78℃から室温で、好ましくは氷冷下で反応が十分進行する時間、具体的には3時間から12時間で還元的アミノ化反応を行い、式(1)で表される化合物またはその塩を製造することができる。また、反応には必要に応じモレキュラーシーブス等の脱水剤を使用する。

【0100】あるいはまた、式(IV)の化合物と、

(V)-c



(V)-c

30

(式中A、Bは先述の定義と同一、Xはハロゲン原子を表す)のハロゲン化メチル誘導体とを反応させて式

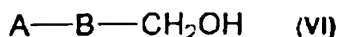
(1)の化合物を得ることもできる。反応は、メタノール、エタノール等の低級アルコール類もしくは塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチルエステル等のエステル類、トルエン等の芳香族炭化水素類もしくはこれらの混合溶媒中で行う。必要ならば、適当な脱酸剤、好ましくは1当量のトリエチルアミン、ジメチルアミン、ピリジン等の有機塩基類もしくは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類を添加する。反応温度は通常、室温以下、好ましくは-30℃~10℃で、数分から24時間の範囲で行われるが、必要に応じ溶媒の沸点まで加熱還流してもよい。

【0101】なお式(V)-aあるいは(V)-bで表される化合物またはそれらの塩は、以下に述べる三種の方法を用いて製造できるが、これらの方法に限定されるものではない。第一の方法としては、市販品あるいは市販品より容易に誘導される式(VI)で表わされる化合物

【0102】

50

【化15】

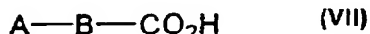


(式中、A、Bは前記と同一の定義を表す)の酸化反応により得ることができる。例えばSwern酸化(ジメチルスルホキシド/しゅう酸クロリド)、テトラプロピルアンモニウムパールテナート/N-メチルモルホリン-N-オキシド酸化、Corey-Kim酸化(N-クロロスクシンイミド-ジメチルスルフィド錯体)、ピリジニウムジクロメート酸化、ピリジニウムクロクロメート酸化、Jones酸化($Na_2Cr_2O_7/Cr(VI)$ /硫酸)等の酸化反応、好ましくはSwern酸化を用い、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として、 $-78^\circ C$ から $0^\circ C$ 、好ましくは $-78^\circ C$ から $-65^\circ C$ で、反応が十分進行する時間、具体的には15分から1時間で反応を行い、式(V)-aで表される化合物またはその塩を製造することができる。

【0103】また第二の方法としては、市販品あるいは市販品より容易に誘導される式(VII)で表される化合物またはその塩

【0104】

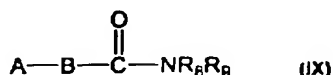
【化16】



(式中、A、Bは前記と同一の定義を表す)のアミド化反応を行い式(IX)で表される化合物またはその塩

【0105】

【化17】



(式中、 R_8 、 R_9 は水素原子、直鎖または分岐した低級アルキル基あるいはアルコキシル基を表し、A、Bは前記と同一の定義を表す)に誘導し、引き続き還元することにより式(V)-aで表される化合物またはその塩を得ることができる。例えば市販品あるいは市販品より容易に誘導される式(VII)で表される化合物またはその塩とN、O-ジメチルヒドロキシルアミンおよびN-ヒドロキシベンゾトリアゾールをアセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド(DMF)等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、THFに代表されるエーテル系溶媒、好ましくは塩化メチレンに溶解し、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC-HCl)、N、N'-カルボニルジイミダゾール

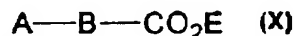
(CDI)等の縮合剤、好ましくはWSC-HClを用い、室温から溶媒還流下で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には12時間アミド化反応を行い、式(IX)で表される化合物またはその塩を製造する

ことができる。またアミド化は、式(VII)で表される化合物またはその塩を酸ハロゲン化物に変換した後、アミンと反応を行ってもよい。さらに式(IX)で表される化合物またはその塩を、エーテル、THFに代表されるエーテル系溶媒、好ましくはTHFに溶解し、アルゴン雰囲気下、リチウムアルミニウムハイドライド、ジイソブチルアルミニウムハイドライド等の還元剤を用い、 $-78^\circ C$ から溶媒還流下で、好ましくは $0^\circ C$ で、反応が十分進行する時間、具体的には5分から1時間で還元反応を行ない、式(V)-aで表される化合物またはその塩を製造することができる。

【0106】また第三の方法としては、市販品あるいは市販品より容易に誘導される式(X)で表される化合物またはその塩

【0107】

【化18】



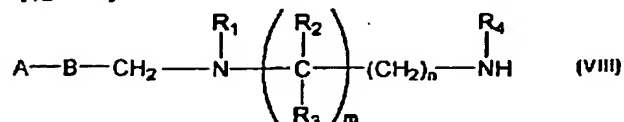
(式中、Eは直鎖または分岐した低級アルキル基を表し、A、Bは前記と同一の定義を表す)を還元することにより式(V)-aで表される化合物またはその塩を得ることができる。例えば式(X)で表される化合物またはその塩を、トルエンなどの芳香族炭化水素溶媒、エーテル、THFに代表されるエーテル系溶媒、好ましくはTHFに溶解し、アルゴン雰囲気下、ジイソブチルアルミニウムハイドライド等の還元剤を用い、 $-78^\circ C$ から溶媒還流下で、好ましくは $-78^\circ C$ で、反応が十分進行する時間、具体的には5分から1時間で還元反応を行ない、式(V)-aで表される化合物またはその塩を製造することができる。または式(V)-aで表される化合物に水を加え、式(V)-bで表される化合物またはその塩とすることもできる。式(V)-cのハロゲン化メチル誘導体は、自体公知であるか、式(VI)の化合物を通常のハロゲン化により、例えば、オキシ塩化リン、5塩化リン、塩化チオニル等の適当なハロゲン化剤と反応させて得ることができる。

【0108】<製造法2>

<工程1>式(II)で表される化合物またはその塩と<製造法1><工程2>で得られた式(V)-a、(V)-bあるいは(V)-cで表される化合物またはその塩を用いて、<製造法1><工程2>と同様な反応を行い、式(VIII)で表される化合物またはその塩を製造することができる。

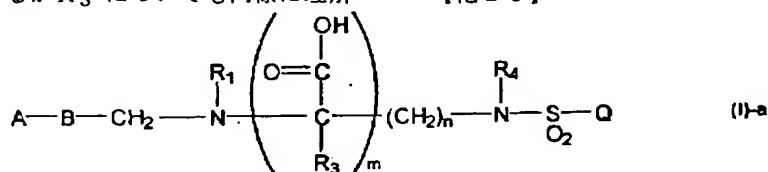
【0109】

【化19】



<工程2><製造法2><工程1>で得られた式(VII)で表される化合物またはその塩および式(III)で表

される反応性誘導体またはその塩を用いて、＜製造法 1＞＜工程 1＞と同様な反応を行い、式 (I) で表される化合物またはその塩を製造することができる。ところで、式 (I) の化合物は、 R_2-C-R_3 の部分構造に関し、 R_2 、 R_3 の種類によっては、以下のように合成を行なうこともできる。説明の便宜上 R_3 は固定して、 R_2 の変換について述べるが R_3 についても同様に理解



(式中、A、B、Q、 R_1 、 R_3 、 R_4 、m、n は前記と同一の定義を表す) を得る。式 (I) - a で表される化合物は、そのカルボキシル基に基づいて、例えば、エステル化、アミド化、還元反応あるいは置換反応等の合成反応に付すことができる。例えばエステル化の場合、式 (I) - a で表される化合物またはその塩と市販品あるいは市販品より容易に誘導される、置換基を有してい

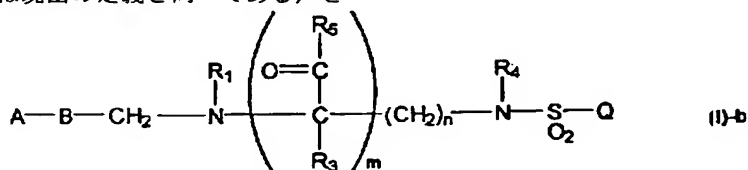
20

ても良い C1-6 の脂肪族アルコールを混合し、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、塩化水素ガスを含む有機溶媒等の酸存在下で反応を行うことができる。

【0111】またアミド化の場合、例えば、式 (I) - a で表される化合物と市販品あるいは市販品より容易に誘導されるアミン、例えば、

HNR_6R_7

(式中、 R_6 および R_7 は既出の定義と同一である) と



(式中、A、B、Q、 R_1 、 R_3 、 R_4 、m、n は前記と同一の定義を表わし、 R_5 は、置換基を有していても良い C1-6 アルコキシ基、あるいは、C1-6 アルキル、C1-6 アルコキシおよびハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基、同ベンジルオキシ基もしくは置換アミノ基、例えば $-NR_6R_7$ (R_6 、 R_7 は前記と同一の定義である) を表す)。なお、ここで R_3 が水素原子の時、式 (I) - a および (I) - b の化合物は、好ましい化合物としての式 (I') に含まれることが理解される。

【0113】また還元反応の場合、式 (I) - a で表さ

される。まず初めに、式 (II) において R_2 が適宜保護されたカルボキシル基である化合物を原料として、先の＜製造法 1＞もしくは＜製造法 2＞に従い、必要に応じて脱保護することにより下記式 (I) - a で表される化合物

【0110】

【化 20】

N-ヒドロキシベンゾトリアゾールの混合物を、無溶媒もしくはアセトニトリル、DMF 等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、THF に代表されるエーテル系溶媒、好ましくは DMF に溶解し、DCC、WSC-HCl、CDI などの縮合剤により、好ましくは WSC-HCl を用い、室温から加熱還流下で、好ましくは室温で、反応が十分進行する時間、具体的には 12 時間から 48 時間でアミド化反応を行うことができる。こうしたエステル化もしくはアミド化で、式 (I) - b で表されるエステル化合物もしくはカルバモイル化合物またはその塩が得られる。

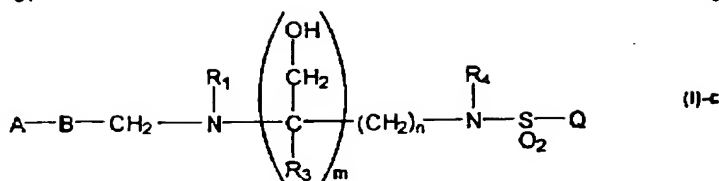
【0112】

【化 21】

れる化合物をトルエンに代表される芳香族炭化水素溶媒、エーテル、THF に代表されるエーテル系溶媒に溶解し、アルゴン雰囲気下、リチウムアルミニウムハイドライド、ジイソブチルアルミニウムハイドライド、ボランジメチルスルフィド錯体、ボラン-THF 錯体、ボラントリメチルアミン錯体等の還元剤を用い、-78℃から溶媒還流下で反応を行い、式 (I) - c で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【0114】

【化 22】



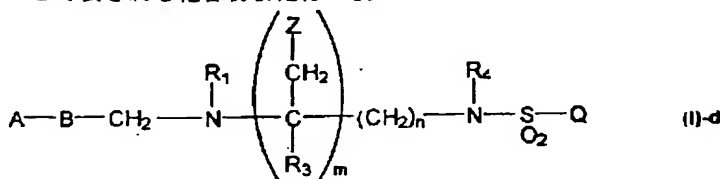
(式中、A、B、Q、R₁、R₃、R₄、m、nは前記
と同一の定義を表す)

さらに式 (I) - c で表される化合物中を以下に述べる
置換反応を用いて式 (I) - d で表される化合物または

その塩

【0115】

【化23】



(式中、Zは適当な置換基、例えば前出のR₁₅で表され
る基であり、例えばC1-6アルコキシ基、チオール
基、チオアルキル基もしくは置換されていてもよいアミ
ノ基等を表し、A、B、Q、R₁、R₃、R₄、m、n
は前記と同一の定義を表す)に変換することも可能であ
る。式 (I) - c で表される化合物中の水酸基をハロゲ
ン原子、メタンスルホニルオキシ基、あるいはp-トル
エンスルホニルオキシ基等の脱離基に変換し、例えばアル
コキシド、アミン等の求核剤との反応を行い、(I)
- d で表される化合物またはその塩を製造することがで
きる。なお、上記の変換を行うにあたっては、式 (I)
- c で表される化合物中の反応性の基は適当な保護基で
保護/脱保護を行うべきことは理解される。

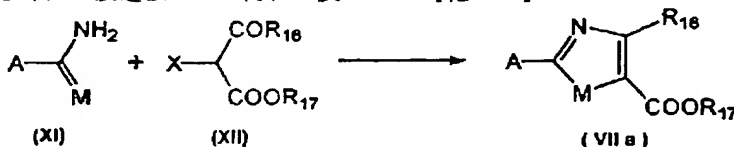
【0116】かかる、置換基R₂もしくはR₃の変換
は、先の<製造法1>もしくは<製造法2>の何れの反

応段階もしくは、各々の化合物 (II), (IV), (VII
I) の原料段階においても行なうことができる。当業者
は、本発明化合物 (I) の合成にあたり、最もふさわし
い段階で置換基変換を選択することが可能である。ま
た、参考の為、化合物 (VII) において、Bが芳香族5
員環である場合の合成の例を以下に述べる。当該化合物
は例えば、以下の様にして合成される。

【0117】以下の式 (XI)、(XII)、(XIII)、(XI
V)、(VIIa) および (VIIb) において、Aは式 (I) の
Aから適宜選択される環状基であり、Mは酸素原子もし
くは硫黄原子であり、Xはハロゲン原子、R₁₆は水素原
子もしくはC1-6アルキル基、R₁₇はC1-6アルキ
ル基もしくは置換されていても良いベンジル基である。

【0118】

【化24】

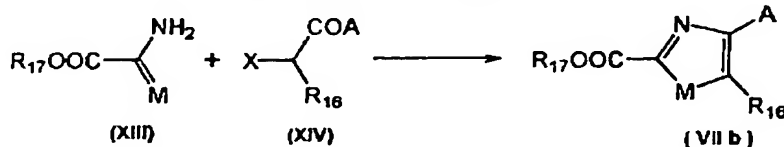


自体公知もしくは既知化合物から容易に合成可能な式
(XI) の化合物に対し、式 (XII) の化合物を1~5モル
当量を-30℃~150℃で、5分~24時間反応させ
て式 (VIIa) の化合物を得る。反応は、メタノール、エ
タノール等のアルコール溶媒、ジオキサン、テトラヒド
ロフラン等のエーテル溶媒、ギ酸エチル、酢酸エチル等
のエステル溶媒、クロロホルム、ジクロロエタン等のハ
ロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の

炭化水素、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトン、
ケチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド、水等の溶
媒を単独もしくは適宜組合せた溶媒中に行なうことがで
きる。同様に、式 (XIII) の化合物と式 (XIV) の化合
物とを反応させ、式 (VIIb) の化合物を得ることができ
る。

【0119】

【化25】



式 (VIIa) や式 (VIIb) の化合物は、例えば、R₁₇がC1-6アルキルの時、常法により脱保護して、フリーの

カルボン酸 (VII) に導くことができる。なお、上記の<製造法 1>および<製造法 2>に関する説明において、各合成中間体に含まれる置換基としてヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、チオール基等の反応性基がある場合には、各反応工程において必要に応じこれらの反応性基を適宜保護し、適当な段階で当該保護基を除去することもできる。こうした保護基の導入や除去の方法は、保護される基あるいは保護基のタイプにより適宜行われるが、例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第 2 版、1991 年の総説に記載の方法により行うことができる。また、必要に応じ、上述の合成手法の理解の一助として、例えば、WO99/16747 号公報 61 頁～108 頁あるいは WO98/54164 号公報 81 頁～105 頁、あるいはまた各々の実施例を参照することができる。

【0120】次に、本発明の治療、予防剤および医薬組成物について説明する。本発明の医薬組成物は、少なくとも 1 つ以上の一般式 (I) (式の定義は前記と同じ) で示される化合物を有効成分として含有していればよく、薬学的に許容される担体を含有していることができる。一般式 (I) の化合物の好ましい例は、前記と同じである。

【0121】本発明の化合物は強力な FXa 阻害活性を有している。すなわち、本発明の組成物は強力な FXa 阻害剤である。より詳しくは、他の酵素を阻害しない特異的な FXa 阻害剤である。また、経口投与可能な FXa 阻害剤であり、さらに経口投与可能な特異的な FXa 阻害剤である。本発明の化合物は、数多くあるセリンプロテアーゼの中で特異的に FXa 活性を強力に阻害する。即ち、トリプシンやキモトリプシンはまったく阻害しないばかりか、同じ血液凝固系のセリンプロテアーゼであるトロンビンをも全く阻害しない。このことは、前記のトロンビン阻害剤が有する出血傾向等の問題を克服している。さらに、本発明の化合物は経口投与による消化管からの吸収性に優れ、吸収に伴う活性減弱がなく、良好な吸収、分布、代謝、排泄等の特性を有する。そして経口投与剤としての利用価値も高い。

【0122】本発明の化合物を含有する組成物は、FXa 阻害剤が有効な疾患の予防及び/または治療剤である。また、本発明の化合物を含有する組成物は、抗凝固剤であり、抗凝固剤の有効な疾患の予防及び/または治療剤である。即ち、これらの剤は、血栓または塞栓によって引き起こされる疾患の予防及び/または治療に有効であり、具体的な疾患名としては、脳血栓、脳梗塞、脳塞栓、一過性脳虚血発作 (TIA)、くも膜下出血後の脳血管れん縮等の虚血性脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓溶解等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓及び肺血管障害における疾病、腎塞栓さらにアテローム硬化血小板

形成、末梢動脈閉塞症、抹消静脈閉塞症、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群 (DIC)、人工血管の術後・人工弁置換後の血栓形成症、冠動脈バイパス術後における、再開塞及び再狭窄、PTCA または PTCA 術後あるいはステント留置後における再開塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成症等の各種血管障害における疾病が挙げられる。あるいは、糖尿病に伴う血管内皮細胞障害の予防、移植もしくは活性化プロテイン C (APC) レジスタンスに伴う凝固亢進状態、あるいはまた、血管疾患、術後外傷、並びに肥満、妊娠、経口避妊薬の使用、持続性運動抑制もしくは癌等に付随した過剰な血液凝固、また妊娠中毒症などが挙げられる。またとりわけ、心房細動・人工弁あるいは心臓弁膜症に伴う塞栓、好ましくは脳塞栓症発症の予防に、一過性脳虚血発作とくに再発予防剤に、深部静脈血栓症あるいは DIC の予防・治療に使用される。

【0123】これらの疾患のうち、本発明の剤は、医薬として用いる場合、特に予防的投与が推奨され特に重要である。本剤は直接の血栓溶解剤ではないし、直接の血小板凝集抑制剤でもない。すなわち、血栓傾向の患者あるいは、血栓・塞栓症の危険因子 (リスクファクター) を有する患者に対して、血栓・塞栓の予防的投与が好ましい。特に、心房細動・人工弁あるいは心臓弁膜症の患者はその病変部・移植部で血栓ができ易く、それが引き金となり脳梗塞を屢々誘発し、致死的な発作となることも少なくない。このような患者の誘発される血栓・塞栓、特に好ましくは脳塞栓症発症の予防に極めて有用な薬剤となりうる。

【0124】これらの治療は長期に渡り行われる。本発明の剤は、経口投与が可能であり、出血等の副作用が少なく、頻繁なモニタリングの必要もなく、長期間安心して使えるものである。さらに換言すれば、本発明の剤は、心房細動・人工弁あるいは心臓弁膜症に伴う塞栓予防及び/または治療剤である。好ましくはこれらの疾患に伴う脳塞栓症発症の予防剤である。一過性脳虚血発作予防及び/または治療剤である。とくに再発予防剤である。そして、深部静脈血栓症あるいは DIC の予防及び/または治療剤である。

【0125】また、本発明化合物の中には R_2 あるいは R_3 の置換基により薬物の吸収、分泌の経過を通じて容易に代謝を受けるものがある。そしてこれらの代謝物のうち本発明の化合物式 (I) に含まれるものも存在し、強力な FXa 阻害活性を有し薬理学的/薬物動態学的にきわめて興味深い知見を与える。本発明の化合物を有効成分として含有する組成物は、動物用薬としても有効であり、利用価値が高い。また、血液凝固の各種機能測定における、あるいは実験室における試薬としても使用し得る。さらに、本発明化合物の FXa 阻害作用により、インフルエンザウイルスの増殖阻害活性に基づくインフルエンザウイルスの感染予防・治療剤としても可能であ

る。

【0126】

【発明の実施の形態】次に本発明の実験例、実施例について説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。本発明化合物の優れたFXa阻害活性は、以下に示す試験により確認される。

1) 酵素阻害作用の測定

a) ヒトFXa阻害作用の測定

*in vitro*におけるFXa阻害活性はケトナーら（ジャーナルオブバイオロジカルケミストリー、265 巻、18289～18297頁、1990年）の方法に準じて測定される。すなわち、ヒトFXa（エンザイムリサーチ社（Enzyme Research Laboratories, Inc.）

10

製、0.019U/ml）をジメチルスルホキシド（DMSO）にて種々の濃度に希釈した検体および合成基質S-2222（Chromogenix AB、0.4mM）と混合しTris-塩酸緩衝液（pH7.5）で37℃にてインキュベートする。検体のFXa阻害活性は405nmの吸光度を連続的に観察し、初速度を検体非存在下における初速度と比較することにより算出される。なお、検体のFXa阻害活性は通常IC₅₀値として表記される。

【0127】本発明化合物は、上記の方法によりFXa阻害活性を測定すると、IC₅₀値で1nM～1μMの強度を示す。具体例を表1に示した。

【0128】

表 1

実施例化合物番号	IC ₅₀ (μM)
実施例1	0.20
実施例6	0.076
実施例7	0.050
実施例8	0.031

【0129】2) 抗凝固活性の測定 (*in vitro*)

内因系凝固時間の測定

活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）を種々の濃度に希釈した検体存在下において測定する。すなわち、DMSOにて種々の濃度に希釈した検体とヒト血漿およびAPTT試薬を混合し、37℃にて2分間インキュベートした後、塩化カルシウム（25mM）を添加し凝固時間を測定する。なお、検体の抗凝固活性は検体非存在下における凝固時間を2倍に延長するのに必要な濃度で記載する。本試験において、本発明化合物は良好なAPTT時間の延長作用を認める。

30

ラットを用いた *ex vivo* での凝固時間測定試験（静脈内投与）

12時間以上絶食した雄性ウイスターラット（200g～300g、SLC社）に対し、生理食塩水（または10%DMSO溶液）にて溶解した薬剤を大腿静脈より単回投与し、経時的に採血（3.8%クエン酸ナトリウム1/10容）し、3000rpm10分の遠心分離により血漿を分離した。この血漿を用いて以下の方法に従い内因系凝固時間（APTT）の測定を行った。上記血漿50μlにAPTT試薬を50μl添加し、37℃にて2分間インキュベートした。25mM塩化カルシウム溶液を50μl添加することにより凝固反応を開始し、凝固時間を測定した。本発明化合物の効果を表2に示す。

【0130】

表 2

実施例化合物	PT 2倍延長濃度 (μM)
実施例5	1.5
実施例7	0.42

【0131】3) 抗凝固活性の特性 (*ex vivo*)

a) ラットを用いた *ex vivo* での凝固時間測定試験（静脈内投与）

12時間以上絶食した雄性ウイスターラット（200g～300g、SLC社）に対し、生理食塩水（または10%DMSO溶液）にて溶解した薬剤3～30mg/kgを大腿静脈より単回投与し、経時的に採血（3.8%クエン酸ナトリウム1/10容）し、3000rpm10分の遠心分離により血漿を分離した。この血漿を用いて以下の方法に従い外因系凝固時間（PT）の測定を行う。上記血漿50μlを37℃にて3分間インキュベートした後、トロンボプラスチン溶液100μlを添加することにより凝固反応を開始し、凝固時間を測定する。本試験により、本発明化合物は静脈内投与において酵素阻害に応じた良好なPT時間の延長作用を認める。

【0132】b) ラットを用いた *ex vivo* での凝固時間測定法（経口投与）

上記a)の試験で大腿静脈の単回投与の代わりに経口ゾンデを用いて強制経口投与し、経時的に3.8%クエン酸ナトリウム1/10容にて一定容採血し、上記a)の

50

試験と同様に外因系凝固時間および内因系凝固時間を測定する。

【0133】本試験の結果においても、本発明化合物は10~100mg/kgで経口投与においても凝固時間の延長作用が認められる。なお、以上のラットの*ex vivo*の試験において、安全性面での異常は観察されない。本発明の医薬組成物は、少なくとも1つ以上の式(1) (式の定義は前記に同じ)で示される化合物又はその塩を有効成分として含有していればよく、薬学的に許容される担体を含有していることができる。式(1)の化合物の好ましい例は、前記と同じである。

【0134】以上のように本発明の化合物は強力なFXa活性阻害作用を示し、トリプシン、キモトリプシン、トロンビンの阻害活性をもたず、その特異性は高い。さらに、本発明の化合物はラットに0.3~30mg/kgの範囲で経口投与、もしくは0.01~1mg/kgの範囲の静脈内投与することにより抗血栓作用を示す。一方、本発明の化合物はラットに30mg/kgの用量で経口投与、もしくは1mg/kgの用量で静脈内投与しても出血時間の延長は認められない。したがって、本発明の化合物は公知の抗凝固剤であるヘパリンやワーファリンとは異なり出血傾向を示す恐れがなく抗凝固作用を発揮する。さらに、本発明化合物は経口吸収性に優れ、適当な作用持続性があり、そして安全性も高い。

【0135】本発明化合物は、また、先述の予防・治療対象の疾病に対して、単独で投与されるかあるいは他の薬理活性成分と併用されることもできる。かかる薬理活性成分とは、例えば公知の血液溶解剤(例えば、組織プラスミノゲンアクチベーター(tPA)ならびにそれらの誘導体(改変体あるいはいわゆる第二世代といわれるものも含む)、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ)、あるいは公知の抗凝固剤(例えばワーファリン、ヘパリン、トロンボモジュリン等)、公知の血小板凝集抑制剤(例えばアスピリン、トロンボキサラン、チロフィラン、トロンボキサラン合成阻害剤、GPIIb/IIIa阻害剤)、公知の高脂血症治療剤(例えばクロフィブラート系薬物、HMG-CoA阻害剤、EPA-E)あるいは公知の抗高血圧剤(例えばニフェジピンやジルチアゼム等)などが挙げられる。ここで併用とは、本発明化合物と当該薬理活性成分とをともに含む合剤を投与する他、本発明化合物と当該薬理活性成分とがそれぞれ別個の製剤として一時期にもしくは時間をずらして投与される場合も含み、患者の血中において同時に存在する限りにおいて投与の形態は問われない。

【0136】本発明化合物ならびにその製薬学的に許容される塩の一種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられる製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、カプセル剤、丸剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤の他、懸濁剤、乳剤、リモナーゼ剤、エリキシル剤、シロップ剤等の内用液剤、注射剤、

経鼻吸収剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、人間その他の動物に対して経口的又は非経口的に投与される。

【0137】本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり経口で0.1mg~1000mg、好ましくは1mg~300mg、非経口で0.01mg~300mg、好ましくは0.1mg~100mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

【0138】本発明による経口投与のための固体組成物としては、カプセル剤、丸剤、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な担体と組み合わせてつくられる。より詳細には、賦形剤(例えば乳糖、白糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、メタケイ酸)、結合剤(例えば結晶セルロース、糖類、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク)、崩壊剤(例えばトウモロコシデンプン、カルボキシメチルセルロース、繊維素グリコール酸カルシウム)、安定化剤(例えばラクトース等の糖アルコールや糖)、可溶化ないしは溶解補助剤(例えばコレステロール、トリエタノールアミン、グルタミン酸、アスパラギン酸)、着色剤、香味剤、防腐剤、等張化剤、分散剤、酸化防止剤(例えばアスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール)、緩衝剤、保存剤(例えばパラベン、ベンジルアルコール)を含みうる。なお、錠剤、丸剤、顆粒剤等は、必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、スフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性のフィルムコーティングを施しても良い。

【0139】非経口投与のための注射剤としては、無菌の水溶性又は非水溶性の溶解剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の担体としては、例えば注射用蒸留水、生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の担体としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート80(TM)等がある。こうした組成物は、さらに上述の等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、可溶化剤もしくは溶解補助剤等の添加剤を含みうる。これらは例えばメンブランフィルターによる濾過、殺菌剤の配合又は紫外線照射等によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、用時溶解、乳濁または懸濁して用いる注射剤とすることもできる。本発明化合物の溶解性が低い場合には、可溶化処理を施してもよい。当該処理としては、医薬製剤に適用できる公知の方

法、例えば界面活性剤（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル類、ショ糖脂肪酸エステル類等）を添加する方法、薬物と可溶化剤、例えば高分子（ポリエチレングリコール（PEG）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）等の水溶性高分子、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸共重合体（オイドラギットL、S（TM）；ローム・アンド・ハース社製）等の腸溶性高分子）との固体分散体を形成する方法が挙げられる。さらに必要により、 α -、 β -あるいは γ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン等を用いて包接化合物を形成させる方法も挙げられる。また、「薬学モノグラフ

(a) 錠剤 (1mg)

化合物M	1.0g
乳糖	90.0g
カルボキシメチルセルロースナトリウム	5.0g
コーンスターチペースト（5%W/Vペースト）	1.0g
ステアリン酸マグネシウム	1.0g

上記の成分を秤量し、常法により打錠し、100mgの錠剤とした。

【0141】 (b) 錠剤 (10mg)

化合物M	10g
乳糖	150g
クロスカルメロースナトリウム	6.0g
コーンスターチ	28.5g
ポリビニルピロリドン	2.5g
ステアリン酸マグネシウム	3g

上記の成分を秤量し、常法により打錠して200mgの錠剤としたのち、酢酸フタル酸セルロースで被覆し腸溶剤とした。

【0142】 (c) 錠剤 (100mg)

化合物M	100g
------	------

(e) 注射剤 (0.1mg/ml)

化合物M	0.1%W/V
りん酸ナトリウム緩衝液	2.3%W/V
クエン酸	0.4%
マクロゴール400	3.5%
注射用蒸留水	適量加えて100%とする。

上記の成分を混合して溶液となし、1mlずつ注射用アンプルに封入して注射剤を作製した。

(f) 注射剤 (1.0mg/ml)

化合物M	1.0%W/V
りん酸ナトリウム緩衝液	3.6%W/V
1M水酸化ナトリウム水溶液	15%W/V
注射用蒸留水	適量加えて100%とする。

上記の成分を混合して溶液となし、1mlずつ注射用アンプルに封入して注射剤を作製した。

【0146】

No. 1, 生物化学利用能」永井恒司等、ソフトサイエンス社、78-82（1988）あるいは「最近の製剤技術とその応用」、内海勇等、医薬ジャーナル157-159（1983）などを参考に、目的とする薬物に応じて、可溶化の手法を適宜変更することも可能である。これらのうち、好ましくは薬物と可溶化剤との固体分散体を形成させ溶解性を改善する方法が採用され得る（特開昭56-49314号、FR2460667号）。

【0140】<製剤の実施例>以下に、本発明の医薬組成物の例を挙げる。ここで、化合物Mとは、式（I）の本発明化合物およびその製薬学的に許容される塩であり、詳細には、実施例化合物から選択されるいずれかの化合物である。

乳糖	180g
クロスカルメロースナトリウム	13g
コーンスターチ（5%W/Vペースト）	4g
ステアリン酸マグネシウム	3g

上記の成分を秤量し、常法により300mgの錠剤に打錠した。

【0143】 (d) カプセル剤 (50mg)

化合物M	100g
ラクトース	395.5g
ステアリン酸マグネシウム	4.5g

上記成分をそれぞれ秤量したのち均一に混合し、混合粉体を局方No. 1のハードカプセルに250mgずつ封入した。

【0144】

【0145】

【実施例】次に、本発明をさらに詳細に説明するために実施例をあげるが、本発明はこれに限定されるものではない。核磁気共鳴スペクトル（NMR）の測定にはジェ

オル JNM-LA300 (JEOL JNM-LA300) FT-NMR (日本電子 (株) 製) を、赤外吸収スペクトル (IR) の測定にはホリバ FT-200 (HORIBA FT-200) FT-IR ((株) 堀場製作所製) を、質量分析スペクトル (EIMS) の測定にはジェオル JMS-GCMATE (JEOL JMS-GCMATE) (日本電子 (株) 製) を、それぞれ用いた。

【0147】実施例 1 3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] アミノプロピオン酸エチルエステルの合成

【0148】<工程 1> 3-アミノ-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロピオン酸エチルエステル塩酸塩の合成

20% (w/w) 塩化水素-エタノール溶液 (1500 ml) を氷冷し、3-アミノ-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロピオン酸 (68.0 g) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル-エタノール (5:1、1500 ml) を加え、析出した結晶をろ取、乾燥して、表題化合物 (75.0 g) を得た。

【0149】NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ ppm: 8.27 (2H, bs), 7.92 (1H, d, J=8 Hz), 7.45~7.30 (5H, m), 5.07 (2H, s), 4.45~4.35 (1H, m), 4.18~4.08 (2H, m), 3.21 (1H, dd, J=5, 13 Hz), 3.11~3.00 (1H, m), 1.19 (3H, t, J=7 Hz)

【0150】<工程 2> 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド) プロピオン酸エチルエステルの合成

6-クロロ-2-ナフタレンスルホニルクロリド (10.0 g) の無水塩化メチレン (215 ml) 溶液に、工程 1 で得られた化合物 (11.6 g) およびトリエチルアミン (10.7 ml) を加えて室温で 3 日間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣にヘキサノール (4:1、150 ml) を加え、析出した結晶をろ取、乾燥して、表題化合物 (18.3 g) を得た。

【0151】NMR スペクトル (CDCl₃) δ ppm: 8.39 (1H, s), 7.91~7.79 (4H, m), 7.55 (1H, dd, J=2, 9 Hz), 7.40~7.26 (5H, m), 5.72~5.62 (1H, m), 5.35~5.24 (1H, m), 5.12~4.97 (2H, m), 4.42~4.33 (1H, m), 4.26~4.08 (2H, m), 3.53~3.36 (2H, m), 1.23 (3H, t, J=7 Hz)

IR スペクトル (KBr 錠剤) ν cm⁻¹: 3261, 50

1730, 1713, 1527, 1336, 1157

【0152】<工程 3> 2-アミノ-3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド) プロピオン酸エチルエステルの合成

工程 2 で得た化合物 (28.2 g) のアセトニトリル (460 ml) 溶液に氷冷下でヨードトリメチルシラン (20.4 ml) を加え、同温で 20 分間攪拌した。反応液に 2 規定塩酸を加え、ヘキサノールで洗浄した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を pH 7 となるまで加え、水層を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物 (20.0 g) を得た。

【0153】NMR スペクトル (CDCl₃) δ ppm: 8.43 (1H, s), 7.95~7.84 (4H, m), 7.58~7.53 (1H, m), 4.20~4.07 (2H, m), 3.61 (1H, dd, J=5, 7 Hz), 3.36 (1H, dd, J=5, 13 Hz), 3.14~3.02 (1H, m), 1.23 (3H, t, J=7 Hz)

IR スペクトル (KBr 錠剤) ν cm⁻¹: 3224, 1734, 1329, 1155, 1078

【0154】<工程 4> 4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン] カルバルデヒドの合成

オキサリルクロリド (1.77 ml) の無水塩化メチレン (85 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下 -78℃ に冷却し、ここに無水ジメチルスルホキシド (3.25 ml) の無水塩化メチレン (85 ml) 溶液を 20 分間かけて滴下した。次いで、文献 (EP0359389) 記載の方法により用意された 1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメタノール (3.0 g) の無水塩化メチレン (48 ml) および無水ジメチルスルホキシド (48 ml) の溶液を 20 分間かけて滴下した。-65~-60℃ で 1 時間攪拌後、-78℃ まで冷却し、トリエチルアミン (8.31 ml) を加えた。反応液を室温まで昇温し、水を加え、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。ここで得られたアルデヒドはやや不安定であるので、精製することなしに次の反応に用いることが好ましい。但し、分析することは十分に可能である。上記処理をすばやく行い、濃縮残渣を CDCl₃ に溶解し、NMR を測定すると明らかにアルデヒドのプロトンが確認できる。しかし、経時的にこのシグナルは消失していく。

【0155】EIMS: 190 (M⁺)

NMR スペクトル (CDCl₃) δ ppm: 9.56 (1H, s), 8.16~7.99 (2H, m), 6.82~6.69 (2H, m), 3.83~3.71 (2H, m), 3.02~2.90 (2H, m), 2.61~2.45 (1H, m), 1.90~1.78 (2H, m), 1.52~1.36 (2H, m)

【0156】<工程5>3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]アミノプロピオン酸エチルエステルの合成

工程3で得られた化合物(5.00g)および工程4で得られた化合物(粗生成物2.63g)の無水塩化メチレン(117ml)溶液に酢酸(1.67ml)を加え、アルゴン雰囲気下室温で30分間攪拌した。ここにナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(7.42g)を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性に調整した後、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;塩化メチレン:メタノール=95:5~80:20)で精製し、表題化合物(3.96g)を得た。

【0157】実施例2 (R)-3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]アミノプロピオン酸エチルエステルの合成

実施例1工程5と同様の方法で、(R)-2-アミノ-3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)プロピオン酸エチルエステル(1.50g)を用いて反応を行い、表題化合物(0.71g)を得た。

【0158】実施例3 3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]アミノプロピオン酸の合成

実施例1で得られた化合物(220mg)の酢酸(5ml)溶液に濃塩酸(5ml)を加えて、3時間加熱還流した。反応液を減圧下溶媒を留去し、表題化合物の塩酸塩(238mg)を得た。

【0159】実施例4 (R)-3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]アミノプロピオン酸の合成

実施例3と同様の方法で、実施例2で得られた化合物(500mg)を用いて合成を行い、表題化合物の塩酸塩(540mg)を得た。

【0160】実施例5 1-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]アミノプロピオニル]ピペリジンの合成

実施例3で得られた化合物(50mg)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(19mg)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(19mg)のジメチルホルムアミド(1ml)溶液にピペリジン(40ml)を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液

でアルカリ性に調整した後、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[Chromatorex NHTM (クロマトレックスNHTM)](溶出溶媒;酢酸エチル:メタノール=99:1~95:5)で精製し、表題化合物(14mg)を得た。

【0161】実施例6 4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]アミノプロピオニル]モルホリンの合成

実施例5と同様の方法で、実施例3で得られた化合物(50mg)およびモルホリン(36ml)を用いて合成を行い、表題化合物(24mg)を得た。

【0162】実施例7 4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]アミノプロピオニル]チオモルホリンの合成

実施例5と同様の方法で、実施例3で得られた化合物(50mg)およびチオモルホリン(41ml)を用いて合成を行い、表題化合物(19mg)を得た。

【0163】実施例8 4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]アミノプロピオニル]-1,1-ジオキソチオモルホリンの合成

実施例5と同様の方法で、実施例3で得られた化合物(102mg)、チオモルホリン-1,1-ジオキシドトリフルオロ酢酸塩(206mg)およびトリエチルアミン(138ml)を用いて合成を行い、表題化合物(28mg)を得た。

【0164】実施例9 (R)-4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]アミノプロピオニル]-1,1-ジオキソチオモルホリンの合成

実施例8と同様の方法で、実施例4で得られた化合物(102mg)を用いて反応を行い、表題化合物(48mg)を得た。

【0165】実施例10 3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[4-メチル-2-(4-ピリジル)チアゾール-5-イルメチル]アミノプロピオン酸エチルエステルの合成

自体公知の4-メチル-2-(4-ピリジル)チアゾール-5-カルボン酸を<製造法1>の<工程2>に記載された方法でアルデヒドもしくはその水和物へと導き、次いで、実施例1工程3で得られた化合物と実施例1工程5と同様の反応を行い表題化合物を得ることができる。

【0166】実施例11 3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[4-メチル-2-

(4-ピリジル)チアゾール-5-イルメチル]アミノプロピオン酸の合成

実施例3と同様の方法で、実施例10で得られる化合物を用いて反応を行い、表題化合物を得ることができる。

【0167】実施例12 4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[4-メチル-2-(4-ピリジル)チアゾール-5-イルメチル]アミノプロピオニル]-1,1-ジオキソチオモルホリンの合成

実施例8と同様の方法で、実施例11で得られる化合物をチオモルホリン-1,1-ジオキシドトリフルオロ酢酸塩と反応させ、表題化合物を得ることができる。

【0168】実施例13 3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルメチル]アミノプロピオン酸エチルエステルの合成

自体公知のチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸を<製造法1>の<工程2>に記載された方法でアルデヒドもしくはその水和物へ導き、次いで、実施例1工程3で得られた化合物と実施例1工程5と同様の反応を行い表題化合物を得ることができる。

【0169】実施例14 3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルメチル]アミノプロピオン酸の合成 実施例3と同様の方法で、実施例13で得られる化合物を用いて反応を行い、表題化合物を得ることができる。

【0170】実施例15 4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルメチル]アミノプロピ

オニル]-1,1-ジオキソチオモルホリンの合成 実施例8と同様の方法で、実施例14で得られる化合物を用いて反応を行い、表題化合物を得ることができる。

【0171】実施例16 3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル]アミノプロピオン酸エチルエステルの合成

自体公知の5-tert-ブトキシカルボニル-2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジンを用い、実施例1工程3で得られた化合物と実施例1工程5と同様の反応を行い表題化合物を得ることができる。

【0172】実施例17 3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル]アミノプロピオン酸の合成

実施例16で得られる化合物を用いて水酸化ナトリウム水溶液中加熱することにより、表題化合物を得ることが

できる。

【0173】実施例18 4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル]アミノプロピオニル]-1,1-ジオキソチオモルホリンの合成

実施例8と同様の方法で、実施例17で得られる化合物を用いて反応を行い、表題化合物を得ることができる。

【0174】実施例19 4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル]アミノプロピオニル]-1,1-ジオキソチオモルホリンの合成

実施例18で得られる化合物をジクロロメタンとエタノールの混合溶媒に溶解し、氷冷下飽和塩化水素エタノール液を加え反応を行い、表題化合物を得ることができる。

【0175】実施例20 3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[6-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルメチル]アミノプロピオン酸エチルエステルの合成

自体公知の6-tert-ブトキシカルボニル-2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジンを用い、実施例1工程3で得られた化合物と実施例1工程5と同様の反応を行い表題化合物を得ることができる。

【0176】実施例21 3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[6-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルメチル]アミノプロピオン酸の合成

実施例20で得られる化合物を用いて水酸化ナトリウム水溶液中加熱することにより、表題化合物を得ることができる。

【0177】実施例22 4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[6-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルメチル]アミノプロピオニル]-1,1-ジオキソチオモルホリンの合成

実施例8と同様の方法で、実施例21で得られる化合物を用いて反応を行い、表題化合物を得ることができる。

【0178】実施例23 4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルメチル]アミノプロピオニル]-1,1-ジオキソチオモルホリンの合成

実施例22で得られる化合物をジクロロメタンとエタノール

ールの混合溶媒に溶解し、氷冷下飽和塩酸エタノール液を加え反応を行い、表題化合物を得ることができる。

【0179】実施例24 4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イルメチル]アミノプロピオニル]-1, 1-ジオキソチオモルホリンの合成

実施例23で得られる化合物と30%ホルムアルデヒド水溶液を用い、実施例1工程5と同様の方法で、表題化合物を得ることができる。

【0180】実施例25 4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[6, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イルメチル]アミノプロピオニル]-1, 1-ジオキソチオモルホリンヨウ化物の合成
実施例24で得られる化合物をDMFに溶解し、炭酸カリウム存在下、ヨウ化メチルと加熱することにより、表題化合物を得ることができる。

【0181】実施例26 4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イルメチル]アミノプロピオニル]-1, 1-ジオキソチオモルホリンN-オキシドの合成
実施例24で得られる化合物をアセトンに溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液、30%過酸化水素水を用い、表題化合物を得ることができる。

【0182】実施例27 3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[5-メチル-7-ジエチルアミノ-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イルメチル]アミノプロピオン酸エチルエステルの合成

エタノール中に、氷冷下、自体公知の2-クロロメチル-5-メチル-7-ジエチルアミノ-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン(CAS No. 28858-40-4)と実施例1工程3で得られた化合物とを加え、次いでトリエチルアミンを適量加えた後、室温で、次いで必要に応じ、加熱して反応させて表題化合物を得る。

【0183】実施例28 3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[5-メチル-7-ジエチルアミノ-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イルメチル]アミノプロピオン酸の合成

実施例3と同様の方法で、実施例27で得られる化合物を用いて反応を行い、表題化合物を得ることができる。

【0184】実施例29 4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[5-メチル-7-ジエチルアミノ-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イルメチル]アミノプロピオニル]-1, 1-ジオキソチオモルホリンの合成

実施例8と同様の方法で、実施例28で得られる化合物をチオモルホリン-1, 1-ジオキシドトリフルオロ酢酸塩と反応させ、表題化合物を得ることができる。

【0185】実施例30 4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[5-シクロヘキシル-7-ジエチルアミノ-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イルメチル]アミノプロピオニル]-1, 1-ジオキソチオモルホリンの合成
実施例27に準じて、自体公知の2-クロロメチル-5-シクロヘキシル-7-ジエチルアミノ-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジンと実施例1工程3で得られた化合物とを反応させて、3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[5-シクロヘキシル-7-ジエチルアミノ-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イルメチル]アミノプロピオン酸エチルエステルを得る。次に、実施例3と同様の方法で、当該エステルをカルボン酸フリー体へ導く。さらに、実施例8と同様の方法で、チオモルホリン-1, 1-ジオキシドトリフルオロ酢酸塩と反応させ、表題化合物を得ることができる。

【0186】なお、本発明の化合物の構造式を図1~3に示した。実施例1~9の化合物のIRスペクトル、NMRスペクトルを図4~5に示した。

【0187】

【発明の効果】本発明化合物は、FXaを特異的に阻害し、強力な抗凝固作用を有する。従って、抗血液凝固薬または血栓もしくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防・治療剤として有用である。適応する上記疾病として、脳血栓、脳梗塞、脳塞栓、一過性脳虚血発作(TIA)等の虚血性脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓溶解等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓等の肺血管障害における疾病、さらに末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、汎発性血管内、凝固症候群(DIC)、人工血管の術後、人工弁置換後の血栓形成症、冠動脈バイパス術後における、再閉塞及び再狭窄、PTCAまたはPTCA術後における再閉塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成症等の各種血管障害における疾病が挙げられる。さらに、本発明化合物はインフルエンザウイルスの感染予防・治療剤としても有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の実施例化合物1~10の構造式を表わした図である。

【図2】 本発明の実施例化合物11~20の構造式を表わした図である。

【図3】 本発明の実施例化合物21~30の構造式を表わした図である。

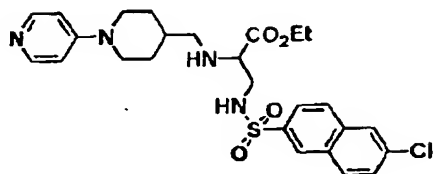
【図4】 本発明の実施例化合物1~6についてIRスペクトルおよびNMRスペクトルを示す図である。

【図5】 本発明の実施例化合物7~9についてIRス

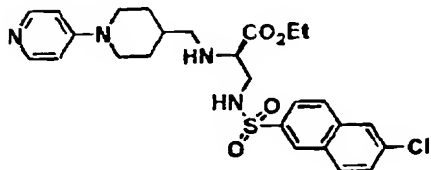
ペクトルおよびNMRスペクトルを示す図である。

【図1】

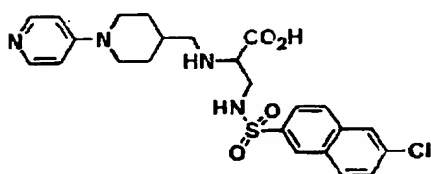
実施例 1



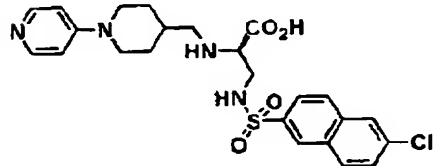
実施例 2



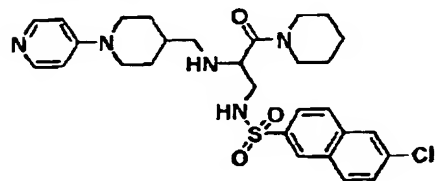
実施例 3



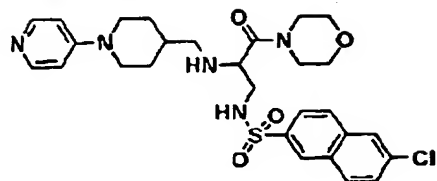
実施例 4



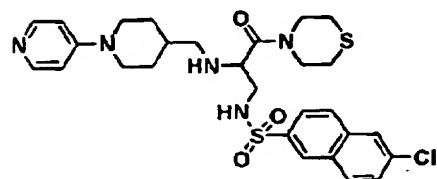
実施例 5



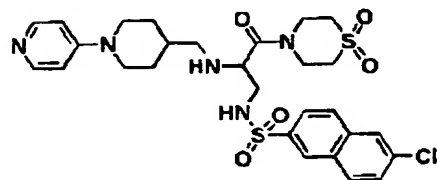
実施例 6



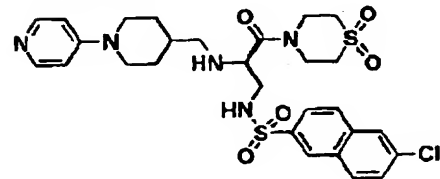
実施例 7



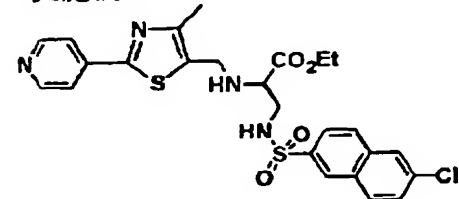
実施例 8



実施例 9

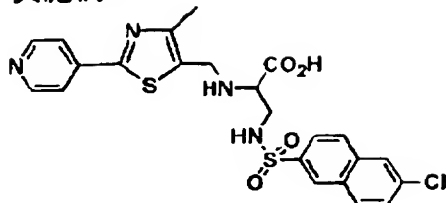


実施例 10

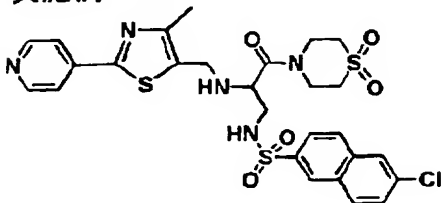


【図 2】

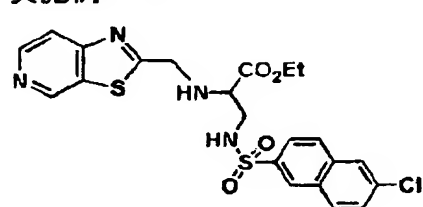
実施例 11



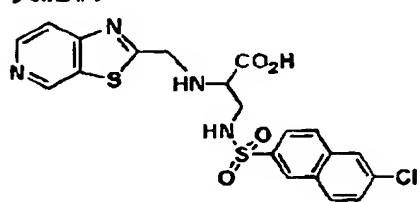
実施例 12



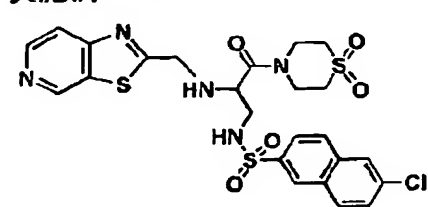
実施例 13



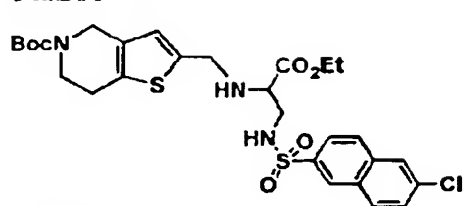
実施例 14



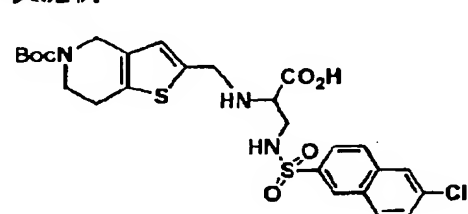
実施例 15



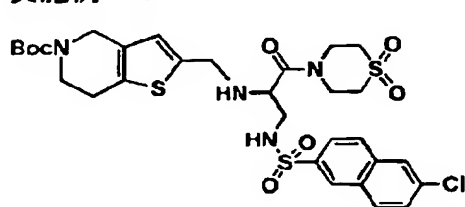
実施例 16



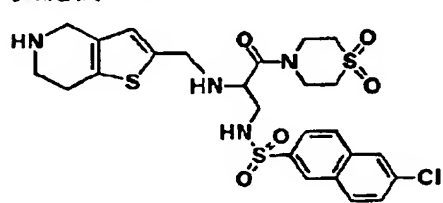
実施例 17



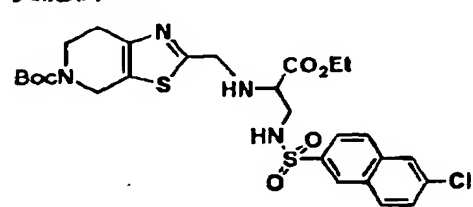
実施例 18



実施例 19

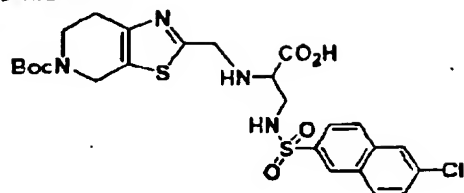


実施例 20

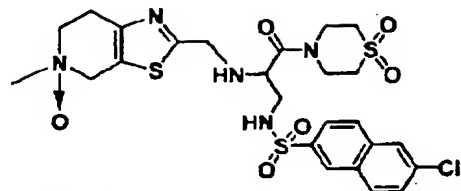


【図 3】

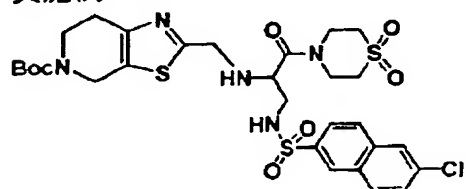
実施例 2 1



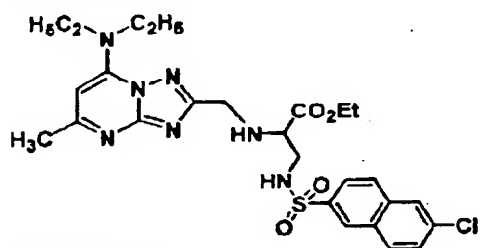
実施例 2 6



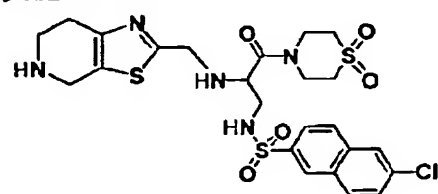
実施例 2 2



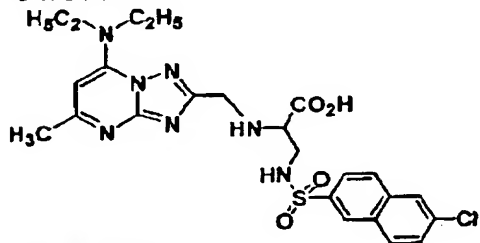
実施例 2 7



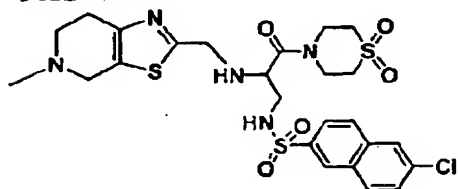
実施例 2 3



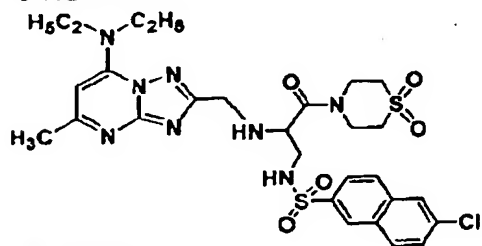
実施例 2 8



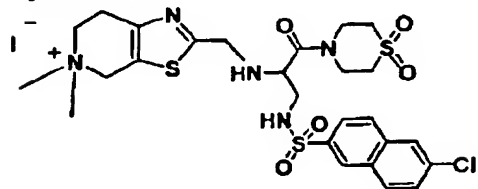
実施例 2 4



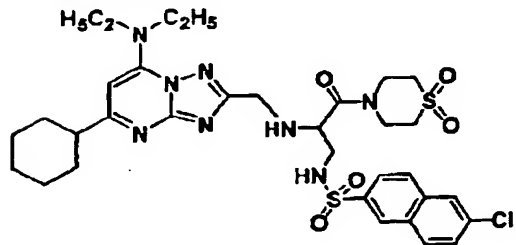
実施例 2 9



実施例 2 5



実施例 3 0



【図4】

実施例 番号	IR (KBr, cm ⁻¹)	NMR (ppm)
1	2929, 1732, 1599, 1329, 1157, 1078	CDCl ₃ : 8.42 (1H, s), 8.27-8.22 (2H, m), 7.94-7.83 (4H, m), 7.60-7.53 (1H, m), 6.67-6.61 (2H, m), 5.40-5.25 (1H, m), 4.20-4.03 (2H, m), 3.90-3.79 (2H, m), 3.38-3.23 (2H, m), 3.06-2.96 (1H, m), 2.85-2.72 (2H, m), 2.52-2.43 (1H, m), 2.25-2.16 (1H, m), 1.82-1.48 (3H, m), 1.27-1.08 (2H, m), 1.22 (3H, t, J=7Hz)
2	2929, 1732, 1599, 1329, 1157, 1078	CDCl ₃ : 8.42 (1H, s), 8.27-8.22 (2H, m), 7.94-7.83 (4H, m), 7.60-7.53 (1H, m), 6.67-6.61 (2H, m), 5.40-5.25 (1H, m), 4.20-4.03 (2H, m), 3.90-3.79 (2H, m), 3.38-3.23 (2H, m), 3.06-2.96 (1H, m), 2.85-2.72 (2H, m), 2.52-2.43 (1H, m), 2.25-2.16 (1H, m), 1.82-1.48 (3H, m), 1.27-1.08 (2H, m), 1.22 (3H, t, J=7Hz)
3	3412, 1647, 1547, 1529, 1157	DMSO-d ₆ : 13.68 (1H, bs), 8.56 (1H, s), 8.55-8.47 (1H, m), 8.30-8.13 (5H, m), 7.98-7.92 (1H, m), 7.75-7.68 (1H, m), 7.26-7.17 (2H, m), 4.30-4.17 (2H, m), 4.12-4.01 (1H, m), 3.60-3.08 (4H, m), 2.99-2.77 (2H, m), 2.26-2.08 (1H, m), 2.05-1.85 (2H, m), 1.32-1.13 (2H, m)
4	3412, 1647, 1547, 1529, 1157	DMSO-d ₆ : 13.68 (1H, bs), 8.56 (1H, s), 8.55-8.47 (1H, m), 8.30-8.13 (5H, m), 7.98-7.92 (1H, m), 7.75-7.68 (1H, m), 7.26-7.17 (2H, m), 4.30-4.17 (2H, m), 4.12-4.01 (1H, m), 3.60-3.08 (4H, m), 2.99-2.77 (2H, m), 2.26-2.08 (1H, m), 2.05-1.85 (2H, m), 1.32-1.13 (2H, m)
5	1626, 1599, 1444, 1327, 1157	CDCl ₃ : 8.40 (1H, s), 8.28-8.21 (2H, m), 7.94-7.82 (4H, m), 7.60-7.53 (1H, m), 6.68-6.60 (2H, m), 5.70-5.50 (1H, m), 3.92-3.82 (2H, m), 3.64-3.18 (6H, m), 2.88-2.67 (3H, m), 2.43-2.33 (1H, m), 2.30-2.20 (1H, m), 1.87-1.45 (9H, m), 1.31-1.15 (2H, m)
6	1635, 1599, 1514, 1327, 1155	CDCl ₃ : 8.40 (1H, s), 8.27-8.23 (2H, m), 7.93-7.67 (3H, m), 7.84 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.61-7.55 (1H, m), 6.68-6.63 (2H, m), 5.70-5.50 (1H, m), 3.93-3.82 (2H, m), 3.70-3.40 (9H, m), 3.29-3.18 (1H, m), 2.88-2.75 (3H, m), 2.43-2.30 (2H, m), 1.87-1.52 (3H, m), 1.33-1.16 (2H, m)

【図5】

実施例 番号	IR (KBr, cm ⁻¹)	NMR (ppm)
7	1633, 1599, 1458, 1327, 1155	CDCl ₃ : 8.41-8.38 (1H, m), 8.28-8.23 (2H, m), 7.93-7.88 (3H, m), 7.84 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.58 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.68-6.63 (2H, m), 5.70-5.50 (1H, m), 4.06-3.63 (6H, m), 3.51-3.45 (1H, m), 3.30-3.18 (1H, m), 2.89-2.75 (3H, m), 2.72-2.50 (4H, m), 2.40-2.32 (2H, m), 1.87-1.50 (3H, m), 1.34-1.17 (2H, m)
8	1647, 1599, 1321, 1155, 1124	CDCl ₃ : 8.39 (1H, s), 8.28-8.22 (2H, m), 7.98-7.89 (3H, m), 7.84 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.59 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.69-6.63 (2H, m), 5.75-5.60 (1H, m), 4.37-4.25 (1H, m), 4.15-3.80 (5H, m), 3.65-3.58 (1H, m), 3.36-2.93 (6H, m), 2.90-2.78 (2H, m), 2.60-2.52 (1H, m), 2.38-2.30 (1H, m), 1.88-1.52 (3H, m), 1.35-1.18 (2H, m)
9	1647, 1599, 1321, 1155, 1124	CDCl ₃ : 8.39 (1H, s), 8.28-8.22 (2H, m), 7.96-7.89 (3H, m), 7.84 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.59 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.69-6.63 (2H, m), 5.75-5.60 (1H, m), 4.37-4.25 (1H, m), 4.15-3.80 (5H, m), 3.65-3.58 (1H, m), 3.36-2.93 (6H, m), 2.90-2.78 (2H, m), 2.60-2.52 (1H, m), 2.38-2.30 (1H, m), 1.88-1.52 (3H, m), 1.35-1.18 (2H, m)

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード* (参考)

A 6 1 K 31/505
31/535
31/54
C 0 7 D 417/04
487/04
495/04
513/04
521/00

6 0 6
6 0 6
6 0 1
1 4 6
1 0 5
3 4 3

A 6 1 K 31/505
31/535
31/54
C 0 7 D 417/04
487/04
495/04
513/04
521/00

6 0 6
6 0 6
6 0 1
1 4 6
1 0 5 A
3 4 3

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB06 CC08 EE04 FF02
FF04 GG04 HH01 HH03 HH04
4C063 AA01 BB02 CC12 CC62 DD10
DD12 EE01
4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD14
EE13 FF06 GG05 HH28 JJ08
LL01
4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 EE13
FF07 GG01 GG07 HH08 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC82
CB05 CB08 CB27 GA07 GA08
GA10 MA01 MA04 NA14 ZA36
ZA54 ZC20 ZC48